

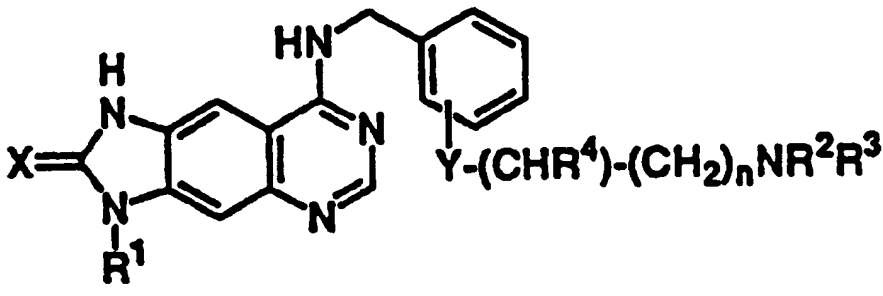
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

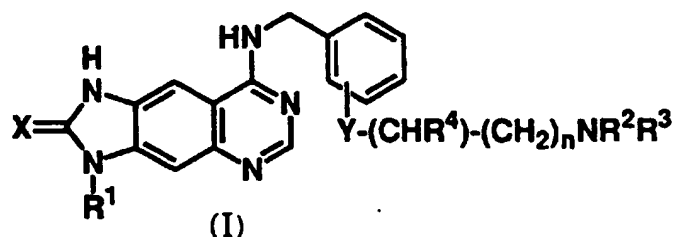


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO96/26940 (43) 国際公開日 1996年9月6日 (06.09.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00497 (22) 国際出願日 1996年3月1日 (01.03.96) (30) 優先権データ 特願平7/41606 1995年3月1日 (01.03.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和 酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小野田靖夫(ONODA, Yasuo)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩236-4 Shizuoka, (JP) 佐々木慎一(SASAKI, Shin-ichi)[JP/JP] 町井大祐(MACHII, Daisuke)[JP/JP] 大野哲司(OHNO, Tetsuji)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP) 高井春樹(TAKAI, Haruki)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩702-24 Shizuoka, (JP)		山田耕二(YAMADA, Koji)[JP/JP] 〒229 神奈川県相模原市大野台4-22-8 Kanagawa, (JP) 市村通朗(ICHIMURA, Michio)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP) 加瀬 廣(KASE, Hiroshi)[JP/JP] 〒184 東京都小金井市前原町3-35-18 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, US, ユーラシア特 許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">BEST AVAILABLE COPY</div>
(54) Title : IMIDAZOQUINAZOLINE DERIVATIVES (54) 発明の名称 イミダゾキナゾリン誘導体 <div style="text-align: center;">  <div style="position: absolute; left: 760px; top: 660px;">(I)</div> </div> (57) Abstract Imidazoquinazoline derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R ¹ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, etc.; R ² and R ³ are the same or different and each represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aryl, etc., or R ² and R ³ together form an optionally substituted nitrogenous heterocycle; R ⁴ represents hydrogen or optionally substituted lower alkyl; X represents O or S; Y represents a single bond or O; and n is 0, 1, 2 or 3.		
<div style="font-size: 1.5em; font-weight: bold;">BEST AVAILABLE COPY</div>		

(57) 要約

本発明は、一般式 (I)



(式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R² 及び R³ は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールなどを表すか、R² と R³ が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表し、R⁴ は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、XはOまたはSを表し、Yは単結合またはOを表し、nは0, 1, 2または3を表す) で表されるイミダゾキノゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	セリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	ガボン	MC	モナコ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドヴァ共和国	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ME	モンテネグロ	SN	セネガル
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CM	カメルーン	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CN	中国	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
				NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明 細 書
イミダゾキナゾリン誘導体

技 術 分 野

本発明は、サイクリックグアノシン 3', 5' - 1 磷酸(cGMP)特異的ホスホジエステラーゼ(PDE) 阻害作用を有し、血栓症、狭心症、高血圧、心不全、動脈硬化等の心血管病、喘息等の治療または緩和に有用なイミダゾキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

背 景 技 術

cGMPは、生体の細胞内情報伝達機構の二次伝達物質として重要な役割を果たしており、その分解酵素であるcGMP特異的PDE の阻害薬は、細胞内のcGMP濃度を上昇し、内皮由来弛緩因子(EDRF)、ニトロ系血管拡張薬あるいは心房性ナトリウム利尿ペプチドの効果の増強作用や抗血小板、抗血管攣縮、血管拡張作用等を示し、狭心症、高血圧、うっ血性心不全、PTCA後再狭窄、末梢血管病、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻カタル、緑内障、過敏性腸症候群等の消化管の疾患等の治療に有用である。

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、29巻、972ページ(1986年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、32巻、2247ページ(1989年)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、51巻、616ページ(1986年) 及びこれらの引用文献に、イミダゾ[4,5-g]キナゾリン誘導体のPDE 阻害作用及びアデノシン受容体拮抗作用について記載されている。しかし、これらの化合物は、特に強いPDE 阻害剤ではなく、また選択的cGMP特異的PDE 阻害剤でもない。

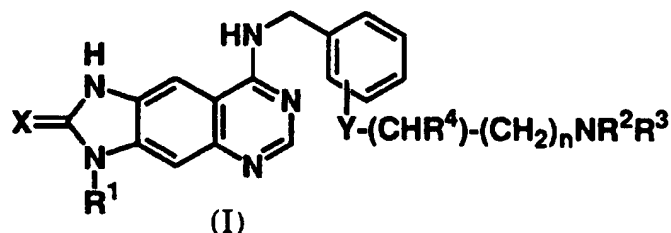
また、EP 635507に8-アニリノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン誘導体が開示されている。

従来知られているPDE 阻害剤は、cGMP特異的PDE だけでなく類似の酵素であるサイクリックアデノシン 3', 5' - 1 磷酸(cAMP)PDE 等も阻害するため、細胞内のcGMP濃度だけでなくcAMP濃度の上昇も引き起こし、副作用等の面で問題がある。また、阻害強度等においても未だ満足できるものではなく、より活性が

強かつ選択性の高い化合物が期待され求められている。

発明の開示

本発明は、式 (I)



(式中、 R^1 は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表し、 R^2 及び R^3 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表すか、 R^2 と R^3 が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R^4 は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、XはOまたはSを表し、Yは単結合またはOを表し、nは0, 1, 2または3を表す) で表されるイミダゾキノゾリン誘導体〔以下、化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である〕またはその薬理的に許容される塩に関する。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキルとしては、直鎖または分枝状の炭素数 1～8 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル等が包含される。シクロアルキルとしては、炭素数 3～8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が包含される。低級アルケニルとしては、直鎖または分枝状の炭素数 2～6 の、例えばビニル、アリル、プロベニル、メタクリル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル等が包含される。アラルキルとしては、炭素

数7～15のベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等が包含される。アリールとしては、フェニル、ナフチル等が包含され、ヘテロアリールとしては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル等が包含される。Nを含んで形成される複素環基としては、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル等が包含される。ヘテロアリールアルキルにおけるアルキル部分及びヘテロアリール部分は、それぞれ前記低級アルキル及び前記ヘテロアリールと同義である。

置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばシクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の脂環式複素環基等が包含される。脂環式複素環基としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ピロリジニル等が包含される。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノアルキル置換アミノ及びジアルキル置換アミノにおけるアルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、シクロアルキルは、前記シクロアルキルと同義である。置換脂環式複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール等が包含され、低級アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロアリールは、それぞれ前記と同義である。

置換アラルキル、置換アリール、置換ヘテロアリールアルキル及び置換ヘテロアリールにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～5の、例えば

低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ、ニトロ、スルホンアミド、ハロゲン、トリフルオロメチル等が包含される。低級アルキル及び低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノにおけるアルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲンは、前記ハロゲンと同義である。

Nを含んで形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アミノ、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ、ニトロ、スルホンアミド、ハロゲン、トリフルオロメチル、オキソ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール等が包含される。低級アルカノイルとしては、直鎖または分枝状の炭素数1～8の、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が包含され、低級アルキル、アラルキル、アリール、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ、ハロゲン、ヘテロアリールアルキル及びヘテロアリールは、それぞれ前記と同義である。置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばヒドロキシ、ヒドロキシ置換もしくは非置換の低級アルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル等が包含され、低級アルコキシは前記と同義であり、アルキルカルバモイルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。置換アリール及び置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、メチレンジオキシ等が包含され、低級アルコキシ、ハロゲンは、それぞれ前記と同義である。

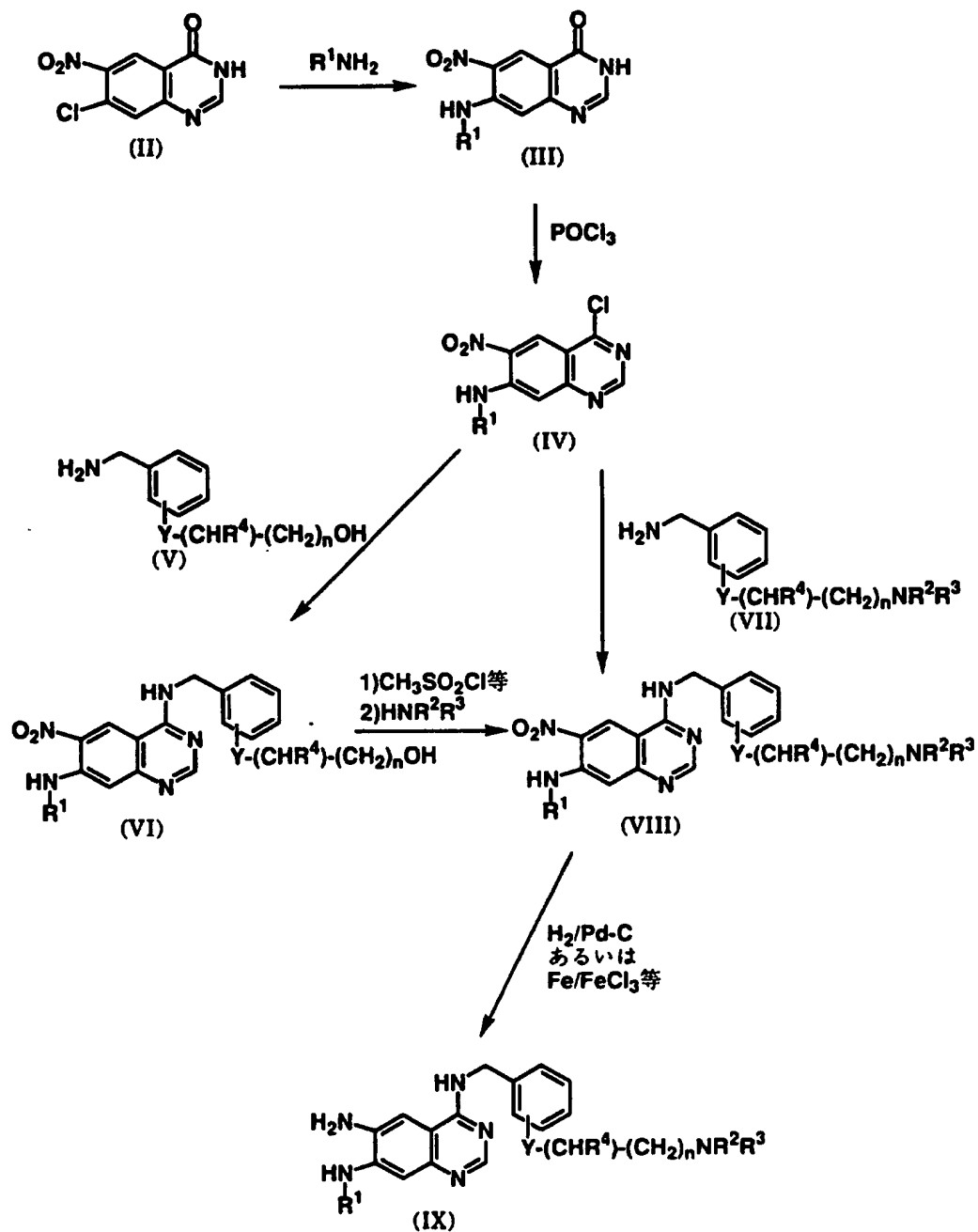
化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、薬理的に許容される酸付加塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、

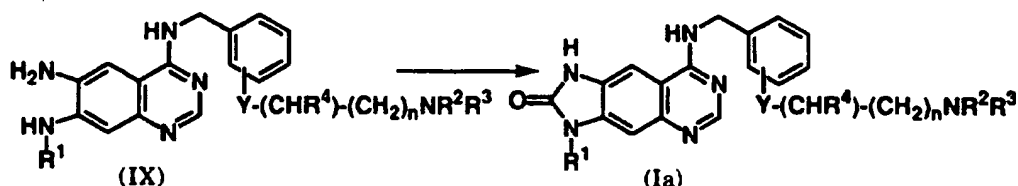
メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

次に、化合物 (I) の製造法について説明する。

製造法 1 : X が O である化合物 (I a)

化合物 (I a) は、次の反応工程に従い製造することができる。





(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 及び n は前記と同義である)

原料化合物 (II) は、公知の方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、40巻、356ページ (1975年) 等] に従い得ることができる。

化合物 (III) は、化合物 (II) と1当量から過剰量の式 R^1NH_2 (式中、 R^1 は前記と同義である) で表されるアミンまたはその水溶液とを、エタノール、ブタノール等の溶媒中、必要により密閉容器を用いて (封管中)、室温～150℃の間の温度で、1～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物 (IV) は、化合物 (III) とオキシ塩化リン等のクロロ化剤とを、無溶媒もしくは1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で、無溶媒の場合は室温～使用されるクロロ化剤の沸点の間の温度で、1～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物 (VI) は、化合物 (IV) と1当量から過剰量の化合物 (V) とを、好ましくはトリエチルアミン等の有機塩基存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間反応させることにより得ることができる。なお、原料化合物 (V) は、参考例に記載の方法あるいはそれに準じて得ることができる。

化合物 (VIII) は、化合物 (VI) の水酸基を適当な脱離基に変換した後、式 HNR^2R^3 (式中、 R^2 及び R^3 は前記と同義である) で表されるアミンと、

1当量以上の2, 6-ルチジン等の存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間反応させることにより得ることができる。化合物 (VI) の水酸基の脱離基への変換は、例えば化合物 (VI) と1～5当量のメタンスルホニルクロライドとを、1当量以上の2, 6-ルチジン等の存在下、N, N-ジメチルホルム

アミド、1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間反応させることにより行うことができる。

また、化合物(VIII)は、化合物(IV)と化合物(VII)とを、好ましくはトリエチルアミン等の有機塩基存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間反応させることにより直接得ることもできる。なお、原料化合物(VII)は、参考例に記載の方法あるいはそれに準じて得ることができる。

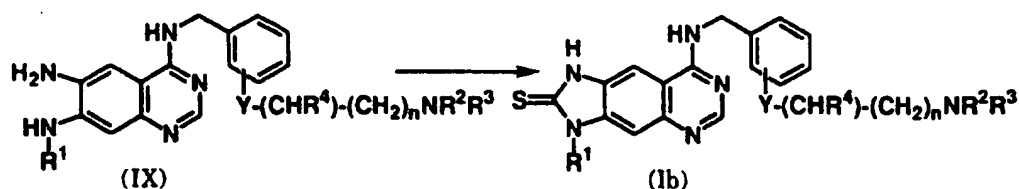
また、化合物(VI)及び化合物(VIII)は、上記の反応の順番を変更することにより、まず、化合物(II)とオキシ塩化リン等のクロロ化剤とを反応させた後、化合物(V)または化合物(VII)と反応させ、さらに式 R^1NH_2 (式中、 R^1 は前記と同義である)で表されるアミンまたはその水溶液と反応させることにより得ることもできる。

化合物(IX)は、化合物(VIII)を、パラジウム炭素等の触媒の存在下、テトラヒドロフラン、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素雰囲気下、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で接触還元するか、もしくは、鉄、塩化第二鉄等の還元剤の存在下、エタノール、水等の溶媒中、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で還元することにより得ることができる。

化合物(Ia)は、化合物(IX)と1当量以上のN, N'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン等とを、必要により塩基の存在下、不活性溶媒中反応させて環化させることにより得ることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。不活性溶媒としては、水、アルコール(メタノール、エタノール等)、非極性溶媒(酢酸エチル、エーテル等)、非プロトン性極性溶媒(アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、クロロホルム等)等が挙げられる。反応は、0℃～使用される溶媒の沸点の間の温度で行い、10分～48時間で終了する。

製造法2: XがSである化合物(Ib)

化合物(Ib)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y及びnは前記と同義である)

化合物(Ib)は、化合物(IX)と1当量以上のN、N'-チオカルボニルジイミダゾール、二硫化炭素、チオホスゲン等とを、必要により塩基の存在下、不活性溶媒中反応させて環化させることにより得ることができる。塩基及び不活性溶媒としては、化合物(Ia)を製造する際と同様のものが挙げられる。反応は、 0°C ～使用される溶媒の沸点の間の温度で行い、10分～48時間で終了する。

上記各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

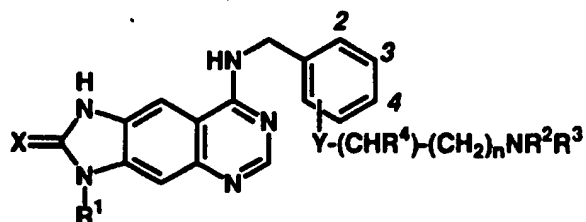
化合物(I)の中には、互変異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含する。

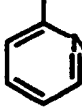

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合にはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸を加え塩を形成させて単離精製すればよい。

また、化合物(I)及びその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

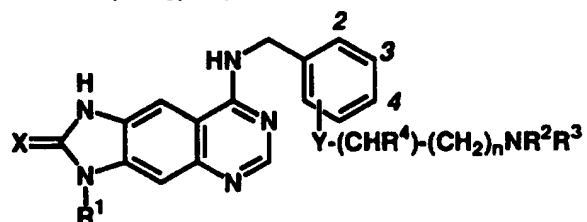
本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。


第1表-1



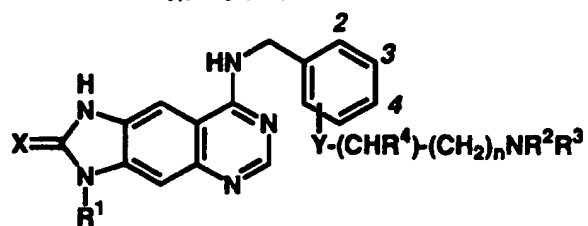
化合物番号	X	R ¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R ²	R ³	R ⁴
1	O	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
2	O	C ₂ H ₅	3	-	0	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
3	O	C ₂ H ₅	4	-	0	-(CH ₂) ₅ -		H
4	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
5	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₅ -		H
6	S	C ₂ H ₅	2	-	0	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
7	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -		H
8	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ C ₆ H ₅)-(CH ₂) ₂ -		H
9	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ -		H
10	S	C ₂ H ₅	2	-	0	H	CH ₂ - 	H

第1表-2



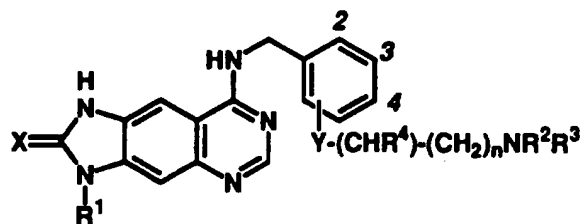
化合物番号	X	R ¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R ²	R ³	R ⁴
11	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		CH ₃
12	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		CH ₃
13	S	C ₂ H ₅	3	-	0	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
14	S	C ₂ H ₅	4	-	0	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
15	S	C ₂ H ₅	4	-	0	-(CH ₂) ₅ -		H
16	S	C ₂ H ₅	4	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		H
17	S	C ₂ H ₅	4	-	0	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H
18	S	C ₂ H ₅	4	-	0	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H
19	S	C ₂ H ₅	4	-	0	H	CH ₂ - 	H
20	S	C ₂ H ₅	4	-	0	-(CH ₂) ₄ -		H

第1表-3



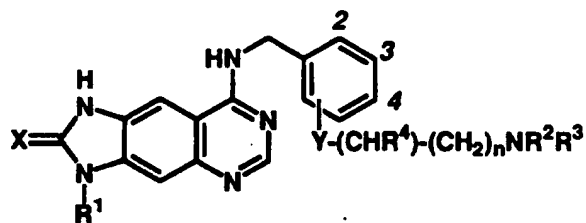
化合物番号	X	R ¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R ²	R ³	R ⁴
21	O	C ₂ H ₅	2	O	1	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
22	O	C ₂ H ₅	2	O	1	-(CH ₂) ₅ -		H
23	O	C ₂ H ₅	2	O	1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
24	O	C ₂ H ₅	2	O	1	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		H
25	O	C ₂ H ₅	3	O	2	CH ₃	CH ₃	H
26	O	C ₂ H ₅	4	O	2	CH ₃	CH ₃	H
27	O	C ₂ H ₅	2	O	3	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
28	O	C ₂ H ₅	2	O	3	-(CH ₂) ₅ -		H
29	S	C ₂ H ₅	2	O	1	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
30	S	C ₂ H ₅	2	O	1	-(CH ₂) ₅ -		H

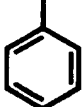
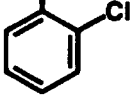
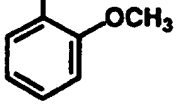
第1表-4



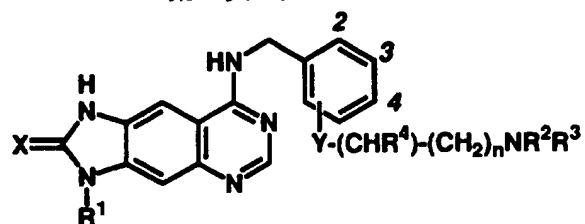
化合物番号	X	R ¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R ²	R ³	R ⁴
31	S	C ₂ H ₅	2	O	1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
32	S	C ₂ H ₅	2	O	1	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		H
33	S	C ₂ H ₅	2	O	2	CH ₃	CH ₃	H
34	S	C ₂ H ₅	2	O	2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
35	S	C ₂ H ₅	2	O	1	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		CH ₃
36	S	C ₂ H ₅	2	O	3	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
37	S	C ₂ H ₅	2	O	3	-(CH ₂) ₅ -		H
38	S	C ₂ H ₅	3	O	1	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
39	S	C ₂ H ₅	3	O	1	-(CH ₂) ₅ -		H
40	S	C ₂ H ₅	3	O	1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H

第1表-5



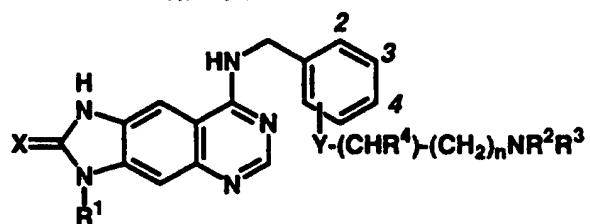
化合物番号	X	R ¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R ²	R ³	R ⁴
41	S	C ₂ H ₅	3	O	2	CH ₃	CH ₃	H
42	S	C ₂ H ₅	4	O	1	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
43	S	C ₂ H ₅	4	O	2	CH ₃	CH ₃	H
44	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - 		H
45	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - 		H
46	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - 		H
47	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₄ -		H
48	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₂ CH ₃		H
49	S	C ₂ H ₅	2	-	0	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	H
50	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₃ - CH ₃		H

第1表-6



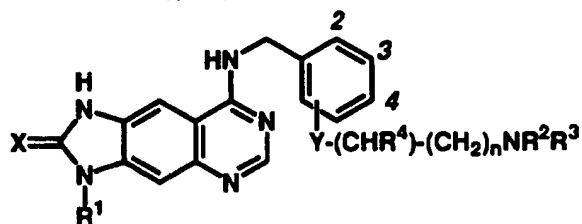
化合物番号	X	R ¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R ²	R ³	R ⁴
51	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₆ -		H
52	S	C ₂ H ₅	2	-	0	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H
53	O	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₃ - CH ₃		H
54	S	C ₂ H ₅	4	-	0	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
55	O	C ₂ H ₅	4	-	0	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
56	O	C ₂ H ₅	4	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		H
57	S	C ₂ H ₅	2	O	2	-(CH ₂) ₅ -		H
58	S	C ₂ H ₅	2	O	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
59	O	C ₂ H ₅	2	O	2	-(CH ₂) ₅ -		H
60	O	C ₂ H ₅	2	O	2	CH ₃	CH ₃	H

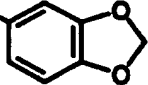

第1表-7



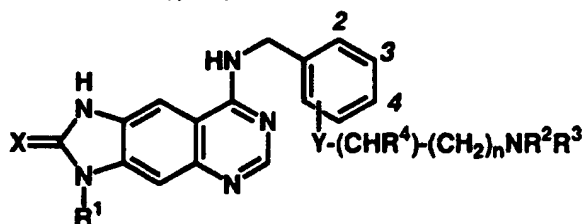
化合物番号	X	R¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R²	R³	R⁴
61	O	C₂H₅	2	O	2	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-		H
62	S	C₂H₅	4	O	1	C₂H₅	C₂H₅	H
63	S	C₂H₅	4	O	1	-(CH₂)₅-		H
64	S	C₂H₅	4	O	1	-(CH₂)₂-N-(CH₂)₂- CH₃		H
65	S	C₂H₅	4	O	1	-(CH₂)₂-N-(CH₂)₂- CH₂CH₃		H
66	S	C₂H₅	4	O	1	-(CH₂)₂-N-(CH₂)₂- CH₂CH₂OH		H
67	S	C₂H₅	4	O	1	-(CH₂)₄-		H
68	S	C₂H₅	4	O	2	C₂H₅	C₂H₅	H
69	S	C₂H₅	4	O	3	C₂H₅	C₂H₅	H
70	O	C₂H₅	4	O	1	C₂H₅	C₂H₅	H

第1表-8



化合物番号	X	R ¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R ²	R ³	R ⁴
71	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₂ -		H
72	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH		H
73	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂		H
74	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - 		H
75	S	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -CH(CO ₂ C ₂ H ₅)-(CH ₂) ₂ -		H
76	O	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -CH(CO ₂ C ₂ H ₅)-(CH ₂) ₂ -		H
77	O	C ₂ H ₅	2	-	0	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - 		H
78	O	C ₂ H ₅	2	O	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
79	S	C ₂ H ₅	3	O	2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H
80	S	C ₂ H ₅	3	O	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H

第1表-9



化合物番号	X	R¹	置換位置 (2,3,4)	Y	n	R²	R³	R⁴
81	O	C₂H₅	3	O	2	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-		H
82	S	C₂H₅	4	O	2	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-		H
83	S	C₂H₅	4	O	3	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-		H
84	S	C₂H₅	4	O	3	C₂H₅	C₂H₅	H
85	O	C₂H₅	2	-	0	-(CH₂)₂-N(CH₂)₂- CH₂CH₃		H
86	O	C₂H₅	3	O	1	-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-		H
87	O	C₂H₅	3	O	1	-(CH₂)₅-		H
88	O	C₂H₅	3	O	2	C₂H₅	C₂H₅	H
89	S	C₂H₅	2	-	0	CH₃	CH₃	H

次に、代表的な化合物（I）のPDE 阻害作用および薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1：イヌ気管平滑筋由来のPDE に対する阻害作用

(1) 酵素の精製

Torphyらの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Mol. Pharmacol.)、37 巻、206頁 (1990年)] に準じて、イヌ気管平滑筋よりPDE V(cGMP特異的 PDE)を精製した。

(2) PDE活性測定法

活性は、Kincaidらの方法 [メソッズ・イン・エンジモロジー (Methods Enzymol.) (J.D. Corbin ら)、159巻、457頁 (1988年)、Academic Press, New York] を基礎に測定した。すなわち、基質として $1.0 \mu\text{M}$ [^3H]cGMP を用い、反応は、以下のような組成バッファー中で行った。

50mM N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) - 2-アミノエタンスルホン酸 (pH7.2)、1mM MgCl_2 、0.1mg/ml大豆トリプシンインヒビター

反応は、酵素添加により開始し、30°Cで10~30分経過した後、塩酸添加により停止した。その後、水酸化ナトリウムで中和し、5'-GMPを5'-ヌクレオチダーゼでグアノシンに変換後、反応液をDEAE-Sephadex A-25カラムにかけ、蒸留水で [^3H]グアノシンを溶出し、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。阻害剤は、1.7%DMSOに溶解した。

PDE 阻害活性の結果を第2表に示す。

第 2 表

化合物番号	PDE V阻害活性*
1	74%(1nM)
4	97%(1nM)
15	63%(1nM)
21	29%(1nM)
29	91%(1nM)
32	79%(1nM)
42	89%(1nM)
71	97%(1nM)
75	92%(1nM)
76	88%(1nM)
79	95%(1nM)
80	92%(1nM)

* : 阻害率 (%表示)

試験例 2 : ラットにおける降圧作用

ウレタン麻酔を行った雄性Sprague-Dawleyラットを仰向けに固定した後、気管にカニューレを挿入し、10ml/kg、60回/分の条件で人工呼吸を行った。また、頸動脈及び十二指腸内にカニューレを挿入し、各々血圧測定用と薬物投与用に用いた。薬物は、蒸留水に溶解し、上記のカニューレを用いて十二指腸内に投与した。薬物投与後30分までの平均血圧(mBP)を測定し、薬物投与前値(100%)からの最大低下率(%表示)を求めた。各用量について、2例の平均を算出した。なお、蒸留水を投与した場合は、30分間では平均血圧の変化はなかった。

その結果を第3表に示す。

第 3 表

降圧活性 (ラット、i.d.) N=2			
薬物投与量 (mg/Kg)	0.1	1	10
化合物 4			
最大低下率 (%)	9.0	21.5	25.1
化合物 7 1			
最大低下率 (%)	16.1	22.8	23.2

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、例えば、錠剤、カプセル剤、注射剤、点滴剤、坐剤等の通常適用される剤形に調製して経口的にあるいは筋肉内注射、静脈内注射、動脈内注射、点滴、坐剤による直腸内投与のような非経口的投与で投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には通常知られた方法が適用され、例えば、各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤等を含含有していてもよい。

使用する製剤用担体としては、例えば、水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、白糖、マンニット、ラクトース、でん粉、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル等があげられる。

投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常、経口で0.05-5g/60kg/日が適当であり、点滴の場合は、0.01-5mg/kg/分で1日当り経口投与量の限度を越えない範囲とするのが好ましい。

以下に、実施例及び参考例によって本発明の態様を説明する。

発明を実施するための最良の形態

実施例及び参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、特に指示がないかぎり270MHzで測定されたものである。また、ピーク位置は、テトラメチルシランからダウンフィールドへ100万分の1単位(ppm)で表現する。ピーク形状は次のように表す。

s:シングレット、d:ダブレット、t:トリプレット、q:カルテット、m:マルチプレット、br:ブロード

参考例1

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4(3H)-キナゾロン(化合物III-1)

7-クロロ-6-ニトロ-4(3H)-キナゾロン(6.31g, 28.0mmol)のエタノール溶液(70ml)に70%エチルアミン水溶液(40ml)を加え、封管中、110℃で4時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。エタノールで洗浄後、乾燥することにより、標記化合物(2.60g, 40%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 3.35-3.50(2H, m), 6.92(1H, s), 8.07(1H, s), 8.10-8.15(1H, m), 8.74(1H, s), 11.9-12.2(1H, br).

参考例2

4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン(化合物IV-1)

参考例1で得られた7-エチルアミノ-6-ニトロ-4(3H)-キナゾロン(12.0g, 51.3mmol)をオキシ塩化リン(126ml)に加え、120℃で2時間攪拌した。

溶媒留去後、さらにトルエンと共沸させた。共沸後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去した後、減圧濃縮することにより、粗精製物として標記化合物(11.58g, 89%)を得た。化合物(IV-1)は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例 3

2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミン

水素化リチウムアルミニウム(17.4g, 458mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(300ml)に懸濁させ、アルゴンガス雰囲気中、氷冷下に攪拌した。これに、2-シアノベンズアルデヒド(20.0g, 153mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(100ml)に溶解した溶液を少しずつ滴下した。滴下終了後、反応溶液を加熱還流下3時間攪拌した。反応終了後、溶液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ、発泡、発熱がおさまるまで添加した。溶液を濾過後、濾液を濃縮することにより、油状物質として標記化合物(20.9g, 定量的)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例 4

7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン(11.58g, 45.9mmol)をテトラヒドロフラン(400ml)に懸濁させ、これに、参考例3で得られた2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミン(7.50g, 54.7mmol)及びトリエチルアミン(30ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム〜クロロホルム/メタノール=100で溶出)で精製することにより、標記化合物(10.60g, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.75(2H, s), 4.85(2H, s), 6.89(1H, s), 7.25-7.30(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.69(1H, s), 8.36(1H, s), 8.95(1H, br), 9.27(1H, s).

参考例 5

7-エチルアミノ-4-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例 2 で得られた 4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン及び 3-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミン (3-シアノベンズアルデヒドから参考例 3 の方法に準じて合成) を用い、参考例 4 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 1.27(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 3.35(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 4.48(2\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 4.74(2\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 5.17(1\text{H}, \text{t}, J=5.6\text{Hz}), 6.86(1\text{H}, \text{s}), 7.17-7.32(4\text{H}, \text{m}), 7.74(1\text{H}, \text{br}), 8.33(1\text{H}, \text{s}), 9.23(1\text{H}, \text{br}), 9.29(1\text{H}, \text{s}).$

参考例 6

7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例 2 で得られた 4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン及び 4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミン (4-シアノベンズアルデヒドから参考例 3 の方法に準じて合成) を用い、参考例 4 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}) \delta (\text{ppm}): 1.41(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 3.42(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 4.64(2\text{H}, \text{s}), 4.82(2\text{H}, \text{s}), 6.95(1\text{H}, \text{s}), 7.32-7.42(4\text{H}, \text{m}), 8.41(1\text{H}, \text{s}), 9.03(1\text{H}, \text{s}).$

参考例 7

2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジルアミン

2-シアノベンズアルデヒド(1.31g, 10.0mmol) を乾燥テトラヒドロフラン(25ml)に溶解した溶液に 1M-メチルマグネシウムブロマイドテトラヒドロフラン溶液(12ml, 12mmol)を少しずつ滴下した。滴下終了後、室温で一晩攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を除去し、減圧濃縮することにより、1-(2-シアノフェニル)エタノール(1.47g, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 1.54(3\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 5.51(1\text{H}, \text{q}, J=6.6\text{Hz}), 7.31$

(1H, d, J=6.9Hz), 7.35-7.50(2H, m), 7.83(1H, d, J=7.6Hz).

水素化リチウムアルミニウム(0.758g, 20.0mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(20ml)に懸濁させ、アルゴンガス雰囲気中、氷冷下に攪拌した。これに、上記で得られた1-(2-シアノフェニル)エタノール(1.47g)を乾燥テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した溶液を少しずつ滴下した。滴下終了後、反応溶液を加熱還流下1時間攪拌した。反応終了後、溶液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ、発泡、発熱がおさまるまで添加した。溶液を濾過後、濾液を濃縮することにより、油状物質として標記化合物(1.21g, 84%)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例 8

7-エチルアミノ-4-[2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン及び参考例7で得られた2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジルアミンを用い、参考例4の方法に準じて標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 1.62(3H, d, J=6.6Hz), 3.35(2H, q, J=7.3Hz), 4.89(2H, s), 5.24(1H, q, J=6.6Hz), 6.88(1H, s), 7.26-7.43(4H, m), 7.52(1H, dd, J=1.5Hz, 7.6Hz), 7.68(1H, br), 8.34(1H, s), 8.90(1H, s).

参考例 9

7-エチルアミノ-4-[2-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン(2.0g, 5.67mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、これに、室温で2,6-ルチジン(1.46ml, 12.5mmol)を添加し、さらにメタンスルホニルクロライド(0.96ml, 12.5mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、析出した固体を乾燥させることにより、固体(2.9g)を得た。

上記で得られた固体(1.45g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、

これに、モルホリン(1.0ml, 11.50mmol)及びヨウ化ナトリウム(0.85g, 5.66mmol)を加え、100℃で2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、析出した固体を乾燥させることにより、標記化合物(980mg, 82%)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.50-2.60(4H, m), 3.38(2H, q, J=7.1Hz), 3.62(2H, s), 3.70-3.80(4H, m), 4.89(2H, s), 7.01(1H, s), 7.27-7.37(3H, m), 7.50-7.60(1H, m), 7.67-7.82(2H, m), 8.56(1H, s), 8.74(1H, s).

以下に示す参考例10~19, 21~25, 49~58の化合物は、各々、参考例4, 5, 6あるいは8で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン、7-エチルアミノ-4-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン、7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンまたは7-エチルアミノ-4-[2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンを原料として用い、その水酸基を適当な脱離基に変換後、モルホリンに代えて相当するアミンを用いる以外は、参考例9の方法に準じて合成した。

参考例10

7-エチルアミノ-4-[3-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例5で得られた7-エチルアミノ-4-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとモルホリンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 1.39(3H, t, J=7.4Hz), 2.43-2.50(4H, m), 3.36(2H, q, J=7.4Hz), 3.47(2H, s), 3.64-3.77(4H, m), 4.85(2H, s), 6.60(1H, br), 6.99(1H, s), 7.27-7.36(2H, m), 7.41(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 8.52(1H, s), 8.79(1H, s).

参考例11

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-[4-(ピペリジノメチル)ベンジルアミノ]キナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベン

ジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンとピペリジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-2.00(6H, m), 2.80-3.00(2H, m), 3.50-3.70(4H, m), 3.36(2H, q, J=7.2Hz), 4.80(2H, s), 6.94(1H, s), 7.40(2H, d, J=7.9Hz), 7.51(2H, d, J=7.9Hz), 7.60-7.70(1H, m), 8.47(1H, s), 8.97(1H, s).

参考例12

7 - エチルアミノ - 6 - ニトロ - 4 - [2 - (ピペリジノメチル) ベンジルアミノ] キナゾリン

参考例4で得られた7 - エチルアミノ - 4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンとピペリジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.50-1.80(6H, m), 2.50-2.60(4H, m), 3.37(2H, q, J=7.1Hz), 3.58(2H, s), 4.86(2H, d, J=4.3Hz), 6.96(1H, s), 7.23-7.35(3H, m), 7.57(1H, d, J=6.3Hz), 7.68(1H, br), 8.41(1H, br), 8.55(1H, s), 8.70(1H, s).

参考例13

4 - [2 - (ジエチルアミノメチル) ベンジルアミノ] - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7 - エチルアミノ - 4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンとジエチルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.11(6H, t, J=7.2Hz), 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.70-2.85(4H, m), 3.34(2H, q, J=7.2Hz), 3.74(2H, s), 4.89(2H, d, J=3.5Hz), 6.91(1H, s), 7.20-7.30(3H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.51(1H, s), 8.60(1H, s), 9.85(1H, br).

参考例14

7 - エチルアミノ - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7 - エチルアミノ - 4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンと1 - メチルピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.41(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.28(3H, s), 2.32-2.62(8H, m), 3.36(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.60(2H, s), 4.84(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.98(1H, s), 7.20-7.32(3H, m), 7.55-7.59(1H, m), 7.68(1H, br), 7.83(1H, br), 8.56(1H, s), 8.68(1H, s).

参考例15

4 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンジルアミノ] - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-ベンジルピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.41(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.40-2.65(8H, m), 3.39(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.44(2H, s), 3.59(2H, s), 4.83(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.98(1H, s), 7.21-7.35(8H, m), 7.57(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.69(1H, br), 8.00(1H, br), 8.56(1H, s), 8.72(1H, s).

参考例16

7 - エチルアミノ - 6 - ニトロ - 4 - {2 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イルメチル] ベンジルアミノ} キナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-(2-ピリジル)ピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.36(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.68-2.72(4H, m), 3.35(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.57-3.61(4H, m), 3.68(2H, s), 4.91(2H, s), 6.61-6.69(2H, m), 6.98(1H, s), 7.23-7.40(4H, m), 7.45-7.60(3H, m), 8.16(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.55(1H, s), 8.66(1H, s).

参考例17

7 - エチルアミノ - 6 - ニトロ - 4 - {2 - {[(2 - ピリジル)メチル]アミノメチル} ベンジルアミノ} キナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと[(2-ピリジル)メチル]アミンとか

ら標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.34(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.83(2H, s), 3.86(2H, s), 4.82(2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 6.85(1H, s), 7.18-7.90(7H, m), 8.29(1H, s), 8.44(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 9.21(1H, s), 9.30(1H, br).

参考例18

7-エチルアミノ-4-[2-(1-モルホリノエチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例8で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとモルホリンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.39-1.43(6H, m), 2.43-2.50(2H, m), 2.50-2.62(2H, m), 3.39(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.64-3.73(4H, m), 3.89(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.75-4.82(1H, m), 5.05-5.13(1H, m), 6.80(1H, br), 7.00(1H, s), 7.26-7.38(2H, m), 7.43-7.50(2H, m), 7.69(1H, br), 8.56(1H, s), 8.70(1H, s).

参考例19

7-エチルアミノ-4-{2-[1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリン

参考例8で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(1-ヒドロキシエチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-メチルピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.38-1.44(6H, m), 2.21(3H, s), 2.35-2.70(8H, m), 3.39(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.97(1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.70-4.75(1H, m), 5.02-5.09(1H, m), 6.93-7.00(1H, m), 7.00(1H, s), 7.25-7.40(2H, m), 7.43-7.50(2H, m), 7.78(1H, br), 8.56(1H, s), 8.67(1H, s).

参考例20

7-エチルアミノ-4-[4-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン(1.5g, 4.25mmol)を1, 2-ジクロロエタン(50ml)に懸濁させ、これに、2, 6-ルチジン(0.74ml, 6.35mmol)を添加し、

さらにメタンスルホニルクロライド(0.48ml, 6.35mmol)を加え、70℃で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去した後、減圧濃縮することにより、油状物質(1.56g)を得た。

上記で得られた油状物質(1.56g)をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、これに、モルホリン(2.24ml, 25.7mmol)及びヨウ化ナトリウム(1.27g, 8.47mmol)を加え、100℃で攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム〜クロロホルム/メタノール=100で溶出)で精製することにより、標記化合物(1.78g, 99%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 2.42-2.46(4H, m), 3.36(2H, q, J=7.3Hz), 3.49(2H, s), 3.67-3.71(4H, m), 4.83(2H, d, J=5.3Hz), 6.97(1H, s), 6.94-7.01(1H, m), 7.29-7.37(4H, m), 7.65-7.69(1H, m), 8.51(1H, s), 8.87(1H, s).

参考例21

7-エチルアミノ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[(4-ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-メチルピペラジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 2.45(3H, s), 2.88-2.91(4H, m), 3.29-3.34(4H, m), 3.38(2H, q, J=7.2Hz), 3.65(2H, s), 4.86(2H, s), 6.99(1H, s), 7.30(2H, d, J=7.9Hz), 7.40(2H, d, J=7.9Hz), 8.48(1H, s), 9.00(1H, s).

参考例22

4-{4-[(1-ブチルアミノ)メチル]ベンジルアミノ}-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-ブチルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87(3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.34(5H, m), 1.47-1.53(2H, m), 2.72(2H, t, J=7.6Hz), 3.39(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, s), 4.75(2H, d, J=5.0Hz), 6.86(1H, s), 7.38(4H, s), 7.77(1H, t, J=5.0Hz), 8.32(1H, s), 9.28(2H, m).

参考例23

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-{4-[(1-プロピルアミノ)メチル]ベンジルアミノ}キナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-プロピルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.54-1.63(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.7Hz), 3.37(2H, q, J=7.1Hz), 4.06(2H, s), 4.76(2H, d, J=5.4Hz), 6.87(1H, s), 7.41(4H, s), 7.77(1H, t, J=5.4Hz), 8.31(1H, s), 9.29(2H, m).

参考例24

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-{4-[(2-ピリジル)メチル]アミノメチル}ベンジルアミノ}キナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと[(2-ピリジル)メチル]アミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 3.39(2H, q, J=7.1Hz), 3.69(2H, s), 3.76(2H, s), 4.73(2H, d, J=6.9Hz), 6.86(1H, s), 7.23(1H, dd, J=5.0Hz, 7.6Hz), 7.30-7.34(1H, m), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.70-7.77(2H, m), 8.30-8.33(2H, m), 8.47(1H, d, J=4.6Hz), 9.21(1H, br), 9.29(1H, s).

参考例25

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-{4-[(1-ピロリジニル)メチル]ベンジルアミノ}キナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとピロリジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.27(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.81-1.88(4H, m), 3.08-3.14(4H, m), 3.40(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.30(2H, s), 4.78(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.88(1H, s), 7.39-7.45(4H, m), 7.74(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.32(1H, s), 9.29(2H, m).

参考例26

2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミン

2-シアノフェノール(1.0g, 8.39mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、これに、炭酸カリウム(1.22g, 8.82mmol)及びブromo酢酸メチル(0.85ml, 8.98mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、析出した固体を分取し、乾燥した(1.33g, 83%)。

水素化リチウムアルミニウム(6.0g, 158.0mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(150ml)に懸濁させ、これに、上記で得られた固体(10.0g)を乾燥テトラヒドロフラン(80ml)に溶解した溶液を徐々に滴下した。滴下終了後、加熱還流下で5時間攪拌した。反応終了後、溶液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ、発泡、発熱がおさまるまで添加した。溶液を濾過後、濾液を濃縮することにより、油状物質として標記化合物(6.08g, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.73-3.85(4H, m), 4.14(2H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 6.83-6.91(2H, m), 7.08-7.30(2H, m).

参考例27

7-エチルアミノ-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン(3.90g, 15.4mmol)をテトラヒドロフラン(200ml)に懸濁させ、これに、トリエチルアミン(4.8ml, 34.2mmol)を加え、室温で攪拌した。さらに、参考例26で得られた2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミン(3.15g, 18.9mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解した溶液を滴下した。滴下終了後、そのまま一晩攪拌した。反応終了後、水を加え、析出した固体を分取し、乾燥することにより、標記化合物(3.62g, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93

(2H, t, J=4.3Hz), 4.14(2H, t, J=4.3Hz), 4.85(2H, d, J=5.3Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.22-7.29(1H, m), 7.37(1H, s), 7.44(1H, d, J=7.3Hz), 7.60(1H, dd, J=5.3Hz, 5.3Hz), 8.43(1H, s), 8.55(1H, br), 9.23(1H, s).

参考例28

7-エチルアミノ-4-[2-(2-モルホリノエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例27で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン(1.0g, 2.61mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(100ml)に懸濁させ、これに、2, 6-ルチジン(0.8ml, 6.8mmol)及びメタンスルホニルクロライド(0.5ml, 6.2mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を除去し、水を加え、析出した固体を分取し、乾燥した(0.95g)。

上記で得られた固体(0.475g)をN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、これに、モルホリン(0.6ml, 7.02mmol)及びヨウ化ナトリウム(0.35g, 2.34mmol)を加え、100℃で8時間攪拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去した後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100で溶出)で精製することにより、標記化合物(0.43g, 73%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ(ppm): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.58-2.62(4H, m), 2.89(2H, t, J=5.8Hz), 3.37(2H, q, J=7.1Hz), 3.65-3.69(4H, m), 4.22(2H, t, J=5.8Hz), 4.86(2H, d, J=5.6Hz), 6.78-6.82(1H, m), 6.90-7.00(3H, m), 7.25-7.40(2H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.52(1H, s), 8.70(1H, s).

以下に示す参考例29~31, 42, 44~46, 48, 63~68の化合物は、参考例28の方法に準じて合成した。

参考例29

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-[2-(2-ピペリジノエトキシ)ベンジルアミノ]キナゾリン

参考例27で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとピペリジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.35-1.50(2H, m), 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.55-1.80(4H, m), 2.50-2.75(4H, m), 2.93(2H, t, J=5.6Hz), 3.37(2H, q, J=7.1Hz), 4.23(2H, t, J=5.6Hz), 4.86(2H, d, J=5.6Hz), 6.92-6.99(3H, m), 7.26-7.46(2H, m), 7.62-7.71(1H, m), 8.51(1H, s), 8.83(1H, s).

参考例30

4 - { 2 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例27で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとジエチルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.06(6H, t, J=7.1Hz), 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 2.68(4H, q, J=7.1Hz), 2.94(2H, t, J=5.6Hz), 3.35(2H, q, J=7.3Hz), 4.13(2H, t, J=5.6Hz), 4.85(2H, d, J=5.6Hz), 6.89-6.96(3H, m), 7.24-7.30(1H, m), 7.42(1H, d, J=7.3Hz), 7.67(1H, br), 8.51(1H, s), 8.79(1H, s).

参考例31

7 - エチルアミノ - 4 - { 2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジルアミノ } - 6 - ニトロキナゾリン

参考例27で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-メチルピペラジンジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.26(3H, s), 2.30-2.52(5H, m), 2.57-2.75(3H, m), 2.91(2H, t, J=5.7Hz), 3.37(2H, q, J=7.2Hz), 4.21(2H, t, J=5.7Hz), 4.85(2H, d, J=5.9Hz), 6.85-6.99(3H, m), 7.05-7.15(1H, m), 7.22-7.30(1H, m), 7.42(1H, dd, J=1.5Hz, 7.4Hz), 7.62-7.70(1H, m), 8.52(1H, s), 8.77(1H, s).

参考例32

3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミン

3-シアノフェノール(3.50g, 29.4mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、これに、氷冷下に60%-水素化ナトリウム(2.70g, 67.5mmol)を

加え、1 時間攪拌した。さらに、3 - (ジメチルアミノ) プロピルクロライド塩酸塩(4.64g, 29.4mmol)を加え、氷冷下から室温で4 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、エーテルで抽出し、減圧濃縮することにより、油状物質を得た。

水素化リチウムアルミニウム(3.35g, 88.2mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(50ml)に懸濁させ、これに、上記で得られた油状物質(5.21g)を乾燥テトラヒドロフラン(100ml)に溶解した溶液を徐々に滴下した。滴下終了後、加熱還流下で2 時間攪拌した。反応終了後、溶液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ、発泡、発熱がおさまるまで添加した。溶液を濾過し、濾液を濃縮することにより、油状物質として標記化合物(4.00g, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.90-2.00(2H, m), 2.25(6H, s), 2.45(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.83(2H, br), 4.02(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.85-6.88(2H, m), 7.21(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

参考例33

4 - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4 - クロロ - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン(2.70g, 10.7mmol)をテトラヒドロフラン(150ml)に懸濁させ、これに、トリエチルアミン(7.4ml, 53.1mmol)を加え、室温で攪拌した。さらに、参考例32で得られた3 - [(3 - ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミン(3.33g, 16.0mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解した溶液を滴下し、滴下終了後、一晩攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50で溶出) で精製することにより、油状物質として標記化合物(4.15g, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.37(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.09-2.20(2H, m), 2.58(6H, s), 2.82-2.97(2H, m), 3.32(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.97(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.79(2H, s), 6.67-6.70(1H, m), 6.89(1H, s), 6.88-6.98(1H, m), 7.09-7.18(1H, m), 7.58-7.62(1H, m), 8.46(1H, s), 9.12(1H, s).

以下に示す参考例34, 35, 37~39, 60, 62, 70, 72の化合物は、参考例33の方法に準じて合成した。

参考例34

4 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと4-[3-(ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミン(4-シアノフェノールを用い、参考例32の方法に準じて合成)とから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 1.95-2.05(2H, m), 2.31(6H, s), 2.52(2H, t, J=7.4Hz), 3.39(2H, q, J=7.2Hz), 4.02(2H, t, J=5.2Hz), 4.76(2H, d, J=5.4Hz), 6.20-6.24(1H, m), 6.89(2H, d, J=8.3Hz), 6.98(1H, s), 7.31(2H, d, J=8.3Hz), 7.63-7.70(1H, m), 8.54(1H, s), 8.72(1H, s).

参考例35

4 - { 2 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと2-[3-(ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミン(2-シアノフェノールを用い、参考例32の方法に準じて合成)とから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.00-2.11(2H, m), 2.27(6H, s), 2.57(2H, t, J=7.2Hz), 3.34(2H, q, J=7.2Hz), 4.11(2H, t, J=6.2Hz), 4.84(2H, s), 6.83-6.92(3H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.25-7.37(1H, m), 7.60-7.67(1H, m), 8.48(1H, s), 8.82(1H, s).

参考例36

2 - (3-モルホリノプロポキシ) ベンジルアミン

2-シアノフェノール(1.19g, 10.00mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、これに、氷冷下に60%-水素化ナトリウム(0.48g, 12.0mmol)を加え、1時間攪拌した。さらに、1-ブロモ-3-クロロプロパン(1.2ml, 12.0mmol)を加え、氷冷下から室温で4時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮することにより、油状物質を得た。

上記で得られた油状物質(3.4g)をN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、これに、モルホリン(0.87ml, 20.0mmol)を加え、一晩攪拌した。反応終了後、

水を加え、エーテルで抽出した。有機層を乾燥後、乾燥剤を除去し、減圧濃縮することにより、2-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾニトリル(1.62g, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.00-2.09(2H, m), 2.40-2.50(4H, m), 2.57(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.68-3.74(4H, m), 4.16(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.95-7.03(2H, m), 7.49-7.56(2H, m).

水素化リチウムアルミニウム(0.356g, 9.35mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(10ml)に懸濁させ、これに、上記で得られた2-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾニトリル(0.814g, 3.31mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(5ml)に溶解した

溶液をアルゴンガス雰囲気中、氷冷下に加えた。滴下終了後、加熱還流下で1時間攪拌した。反応終了後、溶液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ、発泡、発熱がおさまるまで添加した。溶液を濾過し、濾液を濃縮することにより、油状物質として標記化合物(0.71g, 86%)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例37

7-エチルアミノ-4-[2-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと参考例36で得られた2-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.37(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96-2.07(2H, m), 2.39-2.50(4H, m), 2.52(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.32(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.65-3.70(4H, m), 4.09(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.84(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.87-6.91(3H, m), 7.06-7.12(1H, m), 7.23(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.27-7.34(1H, m), 7.61-7.67(1H, m), 8.49(1H, s), 8.75(1H, s).

参考例38

7-エチルアミノ-4-[2-(4-モルホリノブトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと

2 - (4 - モルホリノブトキシ) ベンジルアミン (2 - シアノフェノール、4 - ブロモ - 1 - クロロブタン及びモルホリンを用い、参考例36の方法に準じて合成) とから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-2.00(4H, m), 2.40-2.50(6H, m), 3.37(2H, q, J=7.2Hz), 3.62-3.78(4H, m), 4.10(2H, t, J=6.4Hz), 4.85(2H, s), 6.70(1H, br), 6.80-7.00(2H, m), 7.20-7.40(2H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.52(1H, s), 8.71(1H, s).

参考例39

7 - エチルアミノ - 6 - ニトロ - 4 - [2 - (4 - ピペリジノブトキシ) ベンジルアミノ] キナゾリン

参考例2で得られた4 - クロロ - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリンと2 - (4 - ピペリジノブトキシ) ベンジルアミン (2 - シアノフェノール、4 - ブロモ - 1 - クロロブタン及びピペリジンを用い、参考例36の方法に準じて合成) とから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 0.85-0.95(4H, m), 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 1.80-2.00(6H, m), 2.15-2.30(2H, m), 2.90-3.10(4H, m), 3.35(2H, q, J=7.3Hz), 4.06(2H, t, J=5.6Hz), 4.85(2H, s), 6.81-6.94(3H, m), 7.21(1H, dd, J=6.6Hz, 7.6Hz), 7.41(1H, d, J=7.6Hz), 7.63(1H, br), 7.86(1H, br), 8.42(1H, s), 9.06(1H, s).

参考例40

2 - [1 - (ヒドロキシメチル) エトキシ] ベンジルアミン

2 - シアノフェノール(1.0g, 8.39mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、これに、氷冷下で60%-水素化ナトリウム(0.40g, 10mmol)を添加し、1時間攪拌した。さらに、(±) - 2 - ブロモプロピオン酸メチル(1.03ml, 9.23mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、乾燥剤を除去し、減圧濃縮することにより、2 - [1 - (メトキシカルボニル) エトキシ] ベンゾニトリル(1.70g, 99%)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 1.69(3H, d, J=6.9Hz), 3.76(3H, s), 4.90(1H, q, J=6.9Hz), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 7.05(1H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 7.51(1H, dd,

J=7.6Hz, 8.6Hz), 7.57(1H, d, J=7.6Hz).

水素化リチウムアルミニウム(0.980g, 25.8mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(20ml)に懸濁させ、これに、上記で得られた2-[1-(メトキシカルボニル)エトキシ]ベンゾニトリル(1.70g)を乾燥テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した溶液をアルゴンガス雰囲気中、氷冷下に加えた。滴下終了後、加熱還流下で1時間攪拌した。反応終了後、溶液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ、発泡、発熱がおさまるまで添加した。溶液を濾過後、濾液を濃縮することにより、油状物質として標記化合物(1.28g, 85%)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

以下に示す参考例41, 43, 47, 79, 81, 83, 85, 87の化合物は、参考例4の方法に準じて合成した。

参考例41

7-エチルアミノ-4-{2-[1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと参考例40で得られた2-[1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.37(3H, t, J=7.2Hz), 1.41(3H, d, J=6.4Hz), 3.31(2H, q, J=7.2Hz), 3.80-3.87(1H, m), 3.97-3.99(1H, m), 4.60-4.75(2H, m), 5.03-5.10(1H, m), 6.83-6.96(3H, m), 7.21-7.26(1H, m), 7.40(1H, d, J=7.9Hz), 7.45-7.60(1H, br), 7.60-7.65(1H, m), 8.39(1H, s), 8.88(1H, s).

参考例42

7-エチルアミノ-4-{2-[1-(モルホリノメチル)エトキシ]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリン

参考例41で得られた7-エチルアミノ-4-{2-[1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリンとモルホリンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.30-1.43(6H, m), 2.00-2.20(2H, m), 2.40-2.60(4H,

m), 3.38(2H, m), 3.52-3.70(4H, m), 4.60-4.90(3H, m), 6.85-7.00(3H, m), 7.20-7.41(2H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.52(1H, s), 8.76(1H, s).

参考例43

7-エチルアミノ-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミン(3-シアノフェノールを用い、参考例26の方法に準じて合成)とから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=6.9Hz), 3.34(2H, q, J=6.9Hz), 3.70(2H, t, J=4.9Hz), 3.94(2H, t, J=4.9Hz), 4.72(2H, d, J=5.4Hz), 4.75-4.85(1H, m), 6.79-6.85(2H, m), 6.88-6.94(2H, m), 7.23(1H, dd, J=7.9Hz, 8.4Hz), 7.70-7.74(1H, m), 8.32(1H, s), 9.15-9.23(1H, m), 9.28(1H, s).

参考例44

7-エチルアミノ-4-[3-(2-モルホリノエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例43で得られた7-エチルアミノ-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとモルホリンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 2.46-2.52(4H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 3.36(2H, q, J=7.2Hz), 3.76-3.80(4H, m), 4.07(2H, t, J=5.7Hz), 4.73(2H, s), 6.81-6.85(2H, m), 6.92-6.95(2H, m), 7.23(1H, dd, J=7.9Hz, 8.4Hz), 7.71-7.76(1H, m), 8.33(1H, s), 9.28(1H, s).

参考例45

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-[3-(2-ピペリジノエトキシ)ベンジルアミノ]キナゾリン

参考例43で得られた7-エチルアミノ-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとピペリジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.80(6H, m), 3.03(2H, t, J=4.9Hz), 3.30-3.50(6H, m), 4.26(2H, t, J=4.9Hz), 4.74(2H, d, J=5.4Hz).

6.87(1H, s), 6.89(1H, d, J=7.4Hz), 6.98-7.01(2H, m), 7.28(1H, dd, J=7.4 Hz, 7.9Hz), 7.74-7.78(1H, m), 8.34(1H, s), 9.24-9.29(2H, m).

参考例46

4 - { 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチル
アミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例43で得られた7-エチルアミノ-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとジエチルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 1.36-1.51(9H, m), 3.30-3.43(6H, m), 3.57(2H, t, J=4.7Hz), 4.48(2H, t, J=4.7Hz), 4.82(2H, s), 6.83(1H, dd, J=2.5Hz, 7.9Hz), 6.95(1H, s), 7.06(1H, dd, J=2.5Hz, 7.4Hz), 7.15(1H, s), 7.22(1H, dd, J=7.4Hz, 7.9Hz), 7.72-7.75(1H, m), 8.44(1H, s), 9.16(1H, s).

参考例47

7 - エチルアミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンジルアミノ] -
6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミン(4-シアノフェノールを用い、参考例26の方法に準じて合成)とから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 3.35(2H, q, J=7.1Hz), 3.69-3.72(2H, m), 3.95(2H, t, J=5.0Hz), 4.67(2H, d, J=5.3Hz), 4.86(1H, t, J=5.4Hz), 6.84(1H, s), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.29(2H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, br), 8.33(1H, s), 9.18(1H, br), 9.26(1H, s).

参考例48

7 - エチルアミノ - 4 - [4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンジルアミノ] -
6 - ニトロキナゾリン

参考例47で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとモルホリンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 2.47-2.51(4H, m), 2.69(2H,

t, J=5.8Hz), 3.39(2H, q, J=7.1Hz), 3.56-3.59(4H, m), 4.05(2H, t, J=5.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.3Hz), 6.86(1H, s), 6.88(2H, d, J=8.3Hz), 7.28(2H, d, J=8.3Hz), 7.72-7.76(1H, m), 8.33(1H, s), 9.10-9.15(1H, m), 9.28(1H, s).

参考例49

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-[2-(4-フェニルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]キナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-フェニルピペラジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.36(3H, t, J=7.3Hz), 2.70-2.75(4H, m), 3.15-3.19(4H, m), 3.34(2H, q, J=7.3Hz), 3.66(2H, s), 4.87(2H, d, J=5.0Hz), 6.82-6.88(2H, m), 6.93(1H, s), 7.21-7.38(7H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.85-7.90(1H, m), 8.55(1H, s), 8.65(1H, s).

参考例50

4-[2-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ]-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-(2-クロロフェニル)ピペラジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.38(3H, t, J=7.3Hz), 2.74-2.78(4H, m), 3.04-3.07(4H, m), 3.35(2H, q, J=7.3Hz), 3.68(2H, s), 4.86(2H, d, J=5.0Hz), 6.93-6.98(3H, m), 7.15-7.38(5H, m), 7.55-7.60(1H, m), 7.60-7.67(1H, m), 7.90-7.99(1H, m), 8.56(1H, s), 8.73(1H, s).

参考例51

7-エチルアミノ-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-(2-メトキシ)フェニルピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.38(3H, m), 2.74-2.83(4H, m), 3.00-3.10(4H, m), 3.34(2H, m), 3.67(2H, s), 3.83(3H, s), 4.86(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.82-7.00(5H, m), 7.27-7.45(3H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.60(1H, br), 8.56(1H, s), 8.73(1H, s).

参考例52

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-[2-[(1-ピロリジニル)メチル]ベンジルアミノ]キナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとピロリジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.85-1.97(4H, m), 2.63-2.72(4H, m), 3.36(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.72(2H, s), 4.86(2H, s), 6.94(1H, s), 7.24-7.33(3H, m), 7.43-7.53(2H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.49(1H, s), 8.53(1H, s).

参考例53

7-エチルアミノ-4-[2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-エチルピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.07(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.40-2.62(8H, m), 3.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.60(2H, s), 4.85(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.96(1H, s), 7.25-7.33(3H, m), 7.54-7.57(1H, m), 7.65(1H, br), 7.87(1H, br), 8.56(1H, s), 8.67(1H, s).

参考例54

4-[2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル]ベンジルアミノ]-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとジエタノールアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.77-2.81(4H, m), 3.31(2H, q, J=7.1Hz), 3.69-3.74(4H, m), 3.85(2H, s), 4.99(2H, d, J=5.6Hz), 6.82(1H, s), 7.23-7.31(3H, m), 7.52-7.58(2H, m), 7.95(1H, br), 8.41(1H, s), 8.88(1H, s).

参考例55

7-エチルアミノ-4-[2-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-メチルホモピペラジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.35-1.42(3H, m), 2.10-2.18(2H, m), 2.67(3H, s), 2.97-3.03(2H, m), 3.08-3.10(4H, m), 3.12-3.18(2H, m), 3.32-3.36(2H, m), 3.82(2H, s), 4.95(2H, s), 6.88(1H, s), 7.24-7.28(3H, m), 7.30(1H, s), 7.41-7.45(1H, m), 7.63-7.69(1H, m), 8.44(1H, s), 8.76(1H, s).

参考例56

7-エチルアミノ-4-[2-(ヘキサヒドロアゼピノメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとホモピペリジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.58(8H, br), 2.59(4H, m), 3.34-3.48(2H, q, J=7.1Hz), 3.69(2H, s), 4.91(2H, d, J=5.3Hz), 6.87(1H, s), 7.19-7.28(4H, m), 7.77(1H, t, J=5.3Hz), 8.31(1H, s), 9.16(1H, t, J=5.6Hz), 9.24(1H, s).

参考例57

4-[2-[(1-ブチルアミノ)メチル]ベンジルアミノ]-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-ブチルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 0.84(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.26(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.27-1.40(2\text{H}, \text{m}), 1.60-1.70(2\text{H}, \text{m}), 3.06(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 3.40(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 4.36(2\text{H}, \text{s}), 4.80(2\text{H}, \text{s}), 6.89(1\text{H}, \text{s}), 7.35-7.54(4\text{H}, \text{m}), 7.80(1\text{H}, \text{t}, J=5.4\text{Hz}), 8.32(1\text{H}, \text{s}), 8.84(1\text{H}, \text{br}), 9.30(1\text{H}, \text{s}).$

参考例58

4 - { 4 - [(ジエチルアミノ) メチル] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例6で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとジエチルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 1.50-1.56(9\text{H}, \text{m}), 3.10-3.30(6\text{H}, \text{m}), 4.32(2\text{H}, \text{s}), 4.91(2\text{H}, \text{s}), 6.94(1\text{H}, \text{s}), 7.32(1\text{H}, \text{s}), 7.56(2\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.66(2\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 8.45(1\text{H}, \text{s}), 9.29(1\text{H}, \text{s}).$

参考例59

2 - (3 - ピペリジノプロポキシ) ベンジルアミン

2-シアノフェノール、1-ブロモ-3-クロロプロパン及びピペリジンを用い、参考例36の方法に準じて2-(3-ピペリジノプロポキシ)ベンゾニトリル(77%)を粗精製物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 1.40-1.50(2\text{H}, \text{m}), 1.50-1.62(4\text{H}, \text{m}), 1.92-2.08(2\text{H}, \text{m}), 2.25-2.40(4\text{H}, \text{m}), 2.51(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 4.13(2\text{H}, \text{t}, J=6.3\text{Hz}), 6.95-7.08(2\text{H}, \text{m}), 7.48-7.57(2\text{H}, \text{m}).$

上記で得られた2-(3-ピペリジノプロポキシ)ベンゾニトリルの粗精製物を参考例36の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、標記化合物(83%)を粗精製物として得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例60

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-[2-(3-ピペリジノプロポキシ)ベンジルアミノ]キナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと参考例59で得られた2-(3-ピペリジノプロポキシ)ベンジルアミンとから

標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.52-1.65(2H, m), 1.90-2.10(6H, m), 2.50-2.60(4H, m), 3.10-3.17(2H, m), 3.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.10(2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.81(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.92-6.99(2H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.55(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.64(1H, br), 8.47(1H, s), 9.16(1H, s).

参考例61

2 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミン

2 - シアノフェノール、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン及びジエチルアミンを用い、参考例36の方法に準じて2 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル(95%) を粗精製物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.02(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.92-2.02(2H, m), 2.53(4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.95-7.00(2H, m), 7.47-7.56(2H, m).

上記で得られた2 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリルの粗精製物を参考例36の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、標記化合物(99%) を粗精製物として得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例62

4 - {2 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ} - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4 - クロロ - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリンと参考例61で得られた2 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.98(6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.98-2.05(2H, m), 2.52(4H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.36(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.12(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.86(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.63(1H, br), 6.91-6.98(3H, m), 7.25-7.37(2H, m), 7.68(1H, br), 8.52(1H, s), 8.69(1H, s).

参考例63

4 - { 4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例47で得られた 7 - エチルアミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンとジエチルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 1.30-1.50(9H, m), 2.99-3.15(4H, m), 3.28-3.40(4H, m), 4.33(2H, t, J=5.2Hz), 4.77(2H, s), 6.82(2H, d, J=8.9Hz), 6.98(1H, s), 7.32(2H, d, J=8.9Hz), 7.66(1H, br), 8.50(1H, s), 8.98(1H, s).

参考例64

7 - エチルアミノ - 6 - ニトロ - 4 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) ベンジルアミノ] キナゾリン

参考例47で得られた 7 - エチルアミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンとピペリジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.52-1.65(2H, m), 1.81-1.88(4H, m), 3.05-3.15(4H, m), 3.28(2H, t, J=5.0Hz), 3.37(2H, q, J=7.1Hz), 4.46(2H, t, J=5.0Hz), 4.78(2H, br), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 6.99(1H, s), 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 7.67(1H, br), 8.53(1H, s), 8.79(1H, s).

参考例65

7 - エチルアミノ - 4 - { 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジルアミノ } - 6 - ニトロキナゾリン

参考例47で得られた 7 - エチルアミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンと 1 - メチルピペラジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 2.25(3H, s), 2.50-2.60(8H, m), 2.68(2H, t, J=5.3Hz), 3.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.07(2H, t, J=5.3Hz), 4.68(2H, s), 6.86(1H, s), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.30(2H, d, J=8.7Hz), 7.75(1H, br), 8.33(1H, s), 9.27(1H, s).

参考例66

7-エチルアミノ-4-{4-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリン

参考例47で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-エチルピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.00(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.28-2.73(12H, m), 3.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.04(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.67(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.86(1H, s), 6.89(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 9.19(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.27(1H, s).

参考例67

7-エチルアミノ-4-{4-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリン

参考例47で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.26(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36-2.71(12H, m), 3.48-3.56(4H, m), 4.04(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.67(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.86(1H, s), 6.89(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 9.20(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 9.27(1H, s).

参考例68

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]ベンジルアミノ}キナゾリン

参考例47で得られた7-エチルアミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとピロリジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.26(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72-1.77(4H, m), 2.75-2.85(4H, m), 3.03(2H, m), 3.42(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.10(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.67(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.86(1H, s), 6.92(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 9.20(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.27(1H, s).

参考例69

4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミン

4 - シアノフェノール、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン及びジエチルアミンを用い、参考例36の方法に準じて4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル(100%)を粗精製物として得た。

次いで、上記で得られた4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリルの粗精製物を参考例36の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、標記化合物(95%)を粗精製物として得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例70

4 - { 4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4 - クロロ - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリンと参考例69で得られた4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17-1.29(9H, m), 2.08-2.17(2H, m), 3.04-3.19(6H, m), 3.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.04(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.68(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.86(1H, s), 6.90(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.77(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 9.27(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.29(1H, s).

参考例71

4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンジルアミン

4 - シアノフェノール、1 - ブロモ - 4 - クロロブタン及びジエチルアミンを用い、参考例36の方法に準じて4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンゾニトリル(94%)を粗精製物として得た。

上記で得られた4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンゾニトリルの粗精製物を参考例36の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、標記化合物(99%)を粗精製物として得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例72

4 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンジルアミノ } - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと参考例71で得られた4-[4-(ジエチルアミノ)ブトキシ]ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15-1.29(9H, m), 1.75(4H, br), 3.00-3.18(6H, m), 3.35-3.43(2H, m), 3.97(2H, br), 4.67(2H, d, J=5.6Hz), 6.85(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.5Hz), 7.30(2H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, t, J=5.6Hz), 8.33(1H, s), 9.25(1H, t, J=5.3Hz), 9.29(1H, s).

参考例73

7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-[2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]キナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン(6.04g, 17.1mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(70ml)に溶解し、これに、2, 6-ルチジン(2.99ml, 25.7mmol)及びメタンスルホニルクロライド(1.99ml, 25.7mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応終了後、氷冷下で大量の飽和食塩水及び氷を加え、析出した固体を濾取し、乾燥した(5.11g)。

上記で得られた固体(5.11g)をN, N-ジメチルホルムアミド(150ml)に溶解し、これに、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン(1.88ml, 20.6mmol)を加え、さらにトリエチルアミン(9.50ml, 68.2 mmol)及びヨウ化ナトリウム(4.11g, 27.4mmol)を添加し、室温で4.5時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を除去し、減圧濃縮した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/ヘキサン=1~クロロホルム~クロロホルム/メタノール=100で溶出)で精製することにより、油状物質として標記化合物(3.89g, 54%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.37(3H, t, J=7.3Hz), 2.18-2.22(2H, m), 2.74-2.79

(2H, m), 3.02-3.05(2H, m), 3.33(2H, q, J=7.3Hz), 3.67(2H, s), 4.83(2H, s), 5.58(1H, d, J=9.9Hz), 5.76(1H, d, J=9.9Hz), 6.89(1H, s), 7.26-7.32(2H, m), 7.54-7.58(2H, m), 8.42(1H, s), 8.52(1H, s).

以下に示す参考例74, 76, 77, 88の化合物は、参考例73の方法に準じて合成した。

参考例74

7-エチルアミノ-4-{2-[4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンと1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 2.17(2H, s), 2.50-2.70(8H, m), 3.37(2H, q, J=7.2Hz), 3.47-3.71(8H, m), 4.85(2H, d, J=4.5Hz), 6.97(1H, s), 7.24-7.35(3H, m), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, br), 7.86(1H, br), 8.55(1H, s), 8.67(1H, s).

以下に示す参考例75の化合物は、参考例20の方法に準じて合成した。

参考例75

7-エチルアミノ-4-{2-[4-[(イソプロピルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリンとN-イソプロピル-1-ピペラジンアセトアミドとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.16(3H, d, J=6.3Hz), 1.18(3H, d, J=6.6Hz), 1.40(3H, t, J=7.3Hz), 2.60-2.80(6H, m), 3.01(2H, br), 3.32-3.43(4H, m), 3.66(2H, s), 4.04-4.15(1H, m), 4.86(2H, d, J=5.0Hz), 6.97(1H, s), 6.98-7.02(1H, m), 7.24-7.37(3H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.68(1H, br), 7.99(1H, br), 8.55(1H, s), 8.66(1H, s).

参考例76

7-エチルアミノ-4-{2-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)]ピ

ペラジン-1-イルメチル] ベンジルアミノ} -6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル) ベンジルアミノ] -6-ニトロキナゾリンと1-ピペロニルピペラジンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.41(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.40-2.50(4H, m), 2.52-2.60(4H, m), 3.35(2H, s), 3.39(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.59(2H, s), 4.83(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.92(2H, s), 6.70-6.78(2H, m), 6.86(1H, s), 6.98(1H, s), 7.22-7.35(3H, m), 7.57(1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 6.3Hz), 7.65-7.69(1H, m), 7.94(1H, br), 8.56(1H, s), 8.70(1H, s).

参考例77

7-エチルアミノ-4-{2-[4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イルメチル] ベンジルアミノ} -6-ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7-エチルアミノ-4-[2-(ヒドロキシメチル) ベンジルアミノ] -6-ニトロキナゾリンとイソニペコチン酸エチルとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.17(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.50-1.58(2H, m), 1.75-1.78(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 2.22-2.28(1H, m), 2.75-2.77(2H, m), 3.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.54(2H, s), 4.04(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.88(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.86(1H, s), 7.19-7.33(4H, m), 7.76(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 8.32(1H, s), 9.02(1H, s), 9.28(1H, s).

参考例78

3-(3-モルホリノプロポキシ) ベンジルアミン

3-シアノフェノール(6.70g, 5.62mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、アルゴンガス雰囲気中、氷冷下に攪拌した。これに、60%-水素化ナトリウム(2.70g, 6.73mmol) を添加し、1時間攪拌した。さらに、1-ブromo-3-クロロプロパン(6.7ml, 6.73mmol) を加え、氷冷から室温に徐々に昇温し一晩攪拌した。反応終了後、水を加え、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を除去し、減圧濃縮することにより、油状物質を得た。

上記で得られた油状物質の半分をN, N-ジメチルホルムアミド(13ml)に溶解し、これに、モルホリン(9.9ml, 11.3mmol)及びヨウ化ナトリウム(2g, 13.3mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。反応終了後、水を加え、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を除去し、減圧濃縮することにより、油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100で溶出)で精製することにより、3-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾニトリル(6.00g, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.93-2.03(2H, m), 2.45-2.54(6H, m), 3.70-3.78(4H, m), 4.05(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.11-7.15(2H, m), 7.22(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 7.6Hz).

水素化リチウムアルミニウム(1.85g, 48.7mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(50ml)に懸濁させ、これに、上記で得られた3-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾニトリル(4.00g, 16.3mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(25ml)に溶解した溶液を、アルゴンガス雰囲気中、氷冷下に滴下した。滴下終了後、加熱還流下で1時間攪拌した。反応終了後、溶液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ、発泡がおさまるまで添加した。溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物(3.9g, 96%)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例79

7-エチルアミノ-4-[3-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと参考例78で得られた3-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.42(3H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.93-2.00(2H, m), 2.45-2.55(6H, m), 3.37(2H, q, $J=7.9\text{Hz}$), 3.70-3.74(4H, m), 4.01(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.83(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.94-7.03(4H, m), 7.29(1H, s), 7.67(1H, br), 8.51(1H, s), 8.91(1H, s).

参考例80

3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミン

3 - シアノフェノール、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン及びジエチルアミンを用い、参考例78の方法に準じて3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリル(54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.03(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.89-2.00(2H, m), 2.51-2.66(6H, m), 4.03(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.11-7.14(2H, m), 7.21(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, 7.6Hz).

上記で得られた3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンゾニトリルを参考例78の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、標記化合物(89%)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例81

4 - {3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ} - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4 - クロロ - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリンと参考例80で得られた3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.21(6H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.42(3H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.05-2.18(2H, m), 2.80-2.95(6H, m), 3.37(2H, q, $J=7.9\text{Hz}$), 4.01(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.83(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.95-7.00(3H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.62(1H, br), 8.51(1H, s), 8.91(1H, s).

参考例82

4 - (3 - モルホリノプロポキシ) ベンジルアミン

4 - シアノフェノール、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン及びモルホリンを用い、参考例78の方法に準じて4 - (3 - モルホリノプロポキシ) ベンゾニトリル(定量的)を得た。

次いで、上記で得られた4 - (3 - モルホリノプロポキシ) ベンゾニトリルを参考例78の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、

標記化合物(100%)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例83

7-エチルアミノ-4-[4-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと参考例82で得られた4-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.81-1.86(2H, m), 2.34-2.42(6H, m), 3.40(2H, q, J=6.9Hz), 3.53-3.57(4H, m), 3.96(2H, t, J=6.3Hz), 4.67(2H, d, J=5.6Hz), 6.86(1H, s), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.45(1H, t, J=6.9Hz), 8.33(1H, s), 9.17(1H, t, J=5.6Hz), 9.27(1H, s).

参考例84

4-(4-モルホリノブトキシ)ベンジルアミン

4-シアノフェノール、1-ブロモ-4-クロロブタン及びモルホリンを用い、参考例78の方法に準じて4-(4-モルホリノブトキシ)ベンゾニトリル(86%)を得た。

次いで、上記で得られた4-(4-モルホリノブトキシ)ベンゾニトリルを参考例78の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、標記化合物(88%)を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例85

7-エチルアミノ-4-[4-(4-モルホリノブトキシ)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4-クロロ-7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリンと参考例84で得られた4-(4-モルホリノブトキシ)ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.42-1.78(4H, m), 2.21-

2.36(6H, m), 3.36(2H, q, J=7.1Hz), 3.53-3.56(4H, m), 3.96(2H, t, J=6.4Hz), 4.96(2H, s), 6.86(1H, s), 6.93(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, br), 8.36(1H, s), 8.89(1H, s).

参考例86

4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンジルアミン

4 - シアノフェノール、1 - ブロモ - 4 - クロロブタン及びジエチルアミンを用い、参考例78の方法に準じて4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンゾニトリル (定量的) を得た。

次いで、上記で得られた4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンゾニトリルを参考例78の方法に準じて水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、標記化合物 (定量的) を得た。該化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例87

4 - {4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンジルアミノ} - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例2で得られた4 - クロロ - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリンと参考例86で得られた4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンジルアミンとから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.15-1.29(9H, m), 1.65-1.82(4H, m), 2.90-3.10(6H, m), 3.37(2H, q, J=6.9Hz), 3.92-4.01(2H, m), 4.67(2H, d, J=5.6Hz), 6.85(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.75(1H, br), 8.33(1H, s), 9.25(1H, br), 9.29(1H, s).

参考例88

4 - {2 - [(ジメチルアミノ) メチル] ベンジルアミノ} - 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロキナゾリン

参考例4で得られた7 - エチルアミノ - 4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ベンジルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンと約50% ジメチルアミン水溶液とから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 2.46(6H, s), 3.37(2H, q, J=

7.3Hz), 3.59(2H, s), 4.86(2H, d, J=5.0Hz), 6.93(1H, s), 7.26-7.34(3H, m), 7.46-7.49(1H, m), 7.69(1H, br), 8.52(1H, s), 8.63(1H, s), 10.31(1H, br).

実施例 1

3-エチル-8-[2-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物1)

参考例9で得られる7-エチルアミノ-4-[2-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン(1.30g, 3.07mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、これに、10%パラジウム炭素(270mg)を添加し、水素雰囲気下、室温で接触還元した。反応終了後、触媒を除去し、濾液を濃縮した。得られた油状物質の半分をアセトニトリル(30ml)に溶解し、これに、N, N'-カルボニルジイミダゾール(1.50g, 9.3mmol)を添加し、80℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100で溶出)で精製した。得られた遊離塩基(0.50g)を、氷冷下でメタノール(25ml)に懸濁させ、これに、塩酸飽和酢酸エチル溶液(25ml)を加えた。該溶液をさらに攪拌して結晶を析出させ、これを分取し乾燥させることにより、標記化合物(0.44g, 58%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 3.25-3.40(4H, m), 3.85-4.00(6H, m), 4.61(2H, s), 5.13(2H, d, J=5.4Hz), 7.35-7.40(2H, m), 7.46(1H, s), 7.47-7.55(2H, m), 7.65-7.72(1H, m), 8.21(1H, s), 8.83(1H, s), 10.58(1H, br), 11.97(1H, s).

以下に示す実施例2, 3, 21~28, 53, 55, 56, 59~61, 70, 76~78, 81, 85~88の化合物は、実施例1の方法に準じて合成した。

実施例 2

3-エチル-8-[3-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物2)

参考例10で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 2.95-3.20(4H, m), 3.75-4.00(6H, m), 4.29(2H, s), 4.96(2H, d, J=5.4Hz), 7.40-7.55(4H, m), 7.63(1H, s), 8.17(1H, s), 8.80(1H, s), 10.49-10.52(1H, m), 11.99(1H, s).

実施例 3

3-エチル-8-[4-(ピペリジノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物3)

参考例11で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 1.60-1.80(6H, m), 2.72-2.90(2H, m), 3.15-3.40(2H, m), 3.95(2H, q, J=7.2Hz), 4.24(2H, s), 4.96(2H, d, J=5.4Hz), 7.47(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.4Hz), 8.19(1H, s), 8.81(1H, s), 10.58-10.60(2H, m), 12.00(1H, s).

実施例 4

3-エチル-8-[2-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物4)

参考例9で得られる7-エチルアミノ-4-[2-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-6-ニトロキナゾリン(1.3g, 3.1mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、これに、10%パラジウム炭素(270mg)を添加し、水素雰囲気下、室温で接触還元した。反応終了後、触媒を除去し、濾液を濃縮した。得られた油状物質の半分をエタノール(20ml)に溶解し、これに、トリエチルアミン(0.5ml, 3.6mmol)及び二硫化炭素(5ml, 83.1mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾過し、エタノールで洗浄した。得られた遊離塩基を、氷冷下でメタノールに懸濁させ、これに、塩酸飽和酢酸エチル溶液を加えた。該溶液を濃縮後、残渣をエタノールに溶解し、これに、エーテルを加えた。析出した結晶を分取し、乾燥させることにより、標記化合物(0.50g, 64%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30(3H, t, J=7.2Hz), 3.25-3.50(4H, m), 3.85-4.05(4H, m), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 4.62(2H, s), 5.16(2H, d, J=5.4Hz), 7.36-7.50(2H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.78-7.82(2H, m), 8.49(1H, s), 8.88(1H, s), 10.95(1H, br), 11.48(1H, br), 13.76(1H, s).

以下に示す実施例5~20, 29~52, 54, 57, 58, 62~69, 72~75, 79, 80, 82~84, 89の化合物は、実施例4の方法に準じて合成した。

実施例 5

3-エチル-8-[2-(ピペリジノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒ

ドロー 1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・2 塩酸塩 (化合物 5)

参考例12で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30(3H, t, J=6.9Hz), 1.75-2.00(6H, m), 3.00-3.20(2H, m), 3.30-3.50(2H, m), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 4.54(2H, s), 5.12(2H, d, J=4.9Hz), 7.36-7.44(2H, m), 7.44-7.54(1H, m), 7.60-7.70(2H, m), 8.44(1H, s), 8.88(1H, s), 10.81(1H, br), 13.75(1H, s).

実施例 6

8 - [2 - (ジエチルアミノメチル) ベンジルアミノ] - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロー 1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・2 塩酸塩 (化合物 6)

参考例13で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.25-1.40(9H, m), 3.20-3.30(4H, m), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.58(2H, s), 5.10(2H, d, J=5.6Hz), 7.36-7.43(2H, m), 7.52-7.57(1H, m), 7.71-7.75(2H, m), 8.45(1H, s), 8.88(1H, s), 10.51(1H, br), 10.86(1H, br), 13.73(1H, s).

実施例 7

3 - エチル - 8 - [2 - (4 - メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロー 1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・3 塩酸塩 (化合物 7)

参考例14で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=6.9Hz), 2.83(3H, s), 3.20-3.60(10 H, m), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 5.14(2H, d, J=5.4Hz), 7.35-7.40(2H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.53-7.65(1H, m), 7.72(1H, s), 8.44(1H, s), 8.92(1H, s), 10.72(1H, br), 13.73(1H, s).

実施例 8

8 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン-1-イルメチル) ベンジルアミノ] - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロー 1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・3 塩酸塩 (化合物 8)

参考例15で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.40-3.80(12H, m), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 7.30-7.51(7H, m), 7.60-7.75(2H, m), 7.75(1H, s), 8.45(1H, s), 8.93(1H, s), 10.82(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例 9

3-エチル-8-{2-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物9)

参考例16で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.31(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.40-4.10(8H, m), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.66(2H, s), 5.17(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.93(1H, dd, $J=6.3\text{Hz}$, 6.3Hz), 7.26(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.40-7.50(2H, m), 7.51-7.55(1H, m), 7.80-7.90(2H, m), 8.13(1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 8.46(1H, s), 8.93(1H, s), 10.90(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例10

3-エチル-8-{2-{[(2-ピリジル)メチル]アミノメチル}ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物10)

参考例17で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.50(4H, s), 5.07(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.39-7.69(6H, m), 7.76(1H, s), 7.92(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.45(1H, s), 8.64(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.87(1H, s), 10.79(1H, br), 13.78(1H, s).

実施例11

3-エチル-8-[2-(1-モルホリノエチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物11)

参考例18で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.31(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.70(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.41-3.46(4H, m), 3.80-4.10(4H, m), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.90-5.15(3H, m).

7.35-7.44(2H, m), 7.55(1H, dd, J=1.6Hz, 7.2Hz), 8.21(1H, d, J=7.2Hz), 8.52(1H, s), 8.87(1H, s), 10.98(1H, br), 11.74(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例12

3-エチル-8-[2-[1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物13)

参考例19で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30(3H, t, J=7.2Hz), 1.63(3H, d, J=4.9Hz), 2.84(3H, s), 3.20-3.60(8H, m), 4.35(2H, q, J=7.2Hz), 4.90-5.00(1H, br), 5.04(2H, d, J=4.5Hz), 7.35-7.45(2H, m), 7.53-7.56(1H, m), 7.73(1H, s), 8.02(1H, br), 8.49(1H, s), 8.97(1H, s), 10.90(1H, br), 13.75(1H, s).

実施例13

3-エチル-8-[3-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物13)

参考例10で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.32(3H, t, J=6.9Hz), 3.00-3.30(4H, m), 3.75-3.95(4H, m), 4.29(2H, s), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.98(2H, d, J=5.3Hz), 7.40-7.58(3H, m), 7.69(1H, s), 7.76(1H, s), 8.42(1H, s), 8.85(1H, s), 10.78(1H, s), 11.68(1H, br), 13.74(1H, s).

実施例14

3-エチル-8-[4-(モルホリノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物14)

参考例20で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30(3H, t, J=7.2Hz), 3.00-3.25(2H, m), 3.30-3.50(4H, m), 3.70-4.00(3H, m), 4.25-4.40(3H, m), 4.97(2H, d, J=5.9Hz), 7.49(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, s), 8.37(1H, s), 8.86(1H, s), 10.71(1H, br), 13.77(1H, s).

実施例15

3-エチル-8-[4-(ピペリジノメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒ

ドロ-1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・2 塩酸塩 (化合物15)

参考例11で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.80(4H, m), 2.70-2.90(2H, m), 3.15-3.40(4H, m), 4.23(2H, s), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 4.98(2H, d, J=5.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz), 7.72(1H, s), 8.39(1H, s), 8.86(1H, s), 10.65-10.74(2H, m), 13.75(1H, s).

実施例16

3-エチル-8-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・3 塩酸塩 (化合物16)

参考例21で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=6.9Hz), 2.79(3H, s), 3.30-3.70(10H, m), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.98(2H, d, J=5.9Hz), 7.45-7.60(4H, m), 7.70(1H, s), 8.38(1H, s), 8.87(1H, s), 10.70-10.80(1H, m), 13.75(1H, s).

実施例17

8-[4-[(1-ブチルアミノ)メチル]ベンジルアミノ]-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・2 塩酸塩 (化合物17)

参考例22で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.17-1.35(5H, m), 1.60-1.75(2H, m), 2.84(2H, br), 4.09(2H, br), 4.35(2H, q, J=7.3Hz), 4.96(2H, d, J=5.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.3Hz), 7.54(2H, d, J=8.3Hz), 7.73(1H, s), 8.40(1H, s), 8.84(1H, s), 9.26(2H, br), 10.76(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例18

3-エチル-8-[4-[(1-プロピルアミノ)メチル]ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1 H-イミダゾ[4,5-g] キナゾリン-2-チオン・2 塩酸塩 (化合物18)

参考例23で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.88(3H, t, J=7.4Hz), 1.30(3H, t, J=6.9Hz), 1.61

-1.71(2H, m), 2.80(2H, br), 4.09(2H, s), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 4.96(2H, d, J=5.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.3Hz), 7.54(2H, d, J=8.3Hz), 7.73(1H, s), 8.40(1H, s), 8.83(1H, s), 9.27(2H, m), 10.73(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例19

3-エチル-8-[4-{[(2-ピリジル)メチル]アミノメチル}ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物19)

参考例24で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 4.21(2H, s), 4.29(2H, s), 4.35(2H, q, J=7.3Hz), 4.97(2H, d, J=5.6Hz), 7.34-7.63(6H, m), 7.78(1H, s), 7.93(1H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 8.45(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.0Hz), 8.92(1H, s), 10.91(1H, br), 13.79(1H, s).

実施例20

3-エチル-8-[4-{(1-ピロリジニル)メチル}ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩

参考例25で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 1.80-2.01(4H, m), 2.99-3.35(4H, m), 4.30-4.37(4H, m), 4.98(2H, d, J=5.6Hz), 7.47(2H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, s), 8.37(1H, s), 8.86(1H, s), 10.71(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例21

3-エチル-8-[2-(2-モルホリノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物21)

参考例28で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.31(3H, t, J=6.8Hz), 3.20-3.45(4H, m), 3.55-3.65(2H, m), 3.85-4.05(6H, m), 4.51(2H, br), 4.93(2H, br), 6.90-7.07(2H, m), 7.26-7.35(2H, m), 7.46(1H, s), 8.29(1H, s), 8.79(1H, s), 10.42(1H, s), 11.95(1H, s).

実施例22

3-エチル-8-[2-(2-ピペリジノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物22)

参考例29で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=6.9Hz), 1.28-1.50(2H, m), 1.65-1.95(4H, m), 2.95-3.10(2H, m), 3.50-3.60(4H, m), 3.95(2H, q, J=6.9Hz), 4.42-4.51(2H, m), 4.90(2H, br), 6.90-6.97(1H, m), 6.98-7.05(1H, m), 7.27-7.33(2H, m), 7.50(1H, s), 8.30(1H, s), 8.80(1H, s), 10.48(1H, s), 10.83(1H, br), 12.00(1H, s).

実施例23

8-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]ベンジルアミノ}-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物23)

参考例30で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.18-1.35(9H, m), 3.15-3.45(4H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.85-4.00(2H, m), 4.40-4.50(2H, m), 4.92(2H, d, J=4.5Hz), 6.91-6.97(1H, m), 7.08(1H, d, J=7.9Hz), 7.27-7.33(2H, m), 7.53(1H, s), 8.32(1H, s), 8.80(1H, s), 10.51(1H, br), 10.80(1H, br), 12.00(1H, s).

実施例24

3-エチル-8-{2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・3塩酸塩(化合物24)

参考例31で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 2.86(3H, s), 3.30-4.00(12H, m), 4.49(2H, s), 4.95(2H, d, J=5.4Hz), 6.94(1H, dd, J=7.4Hz, 7.4Hz), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 7.50(1H, s), 8.28(1H, s), 8.20-8.35(1H, br), 8.85(1H, s), 10.40(1H, br), 11.98(1H, s).

実施例25

8 - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - オン・2 塩酸塩 (化合物25)

参考例33で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.08-2.17(2H, m), 2.74(3H, s), 2.75(3H, s), 3.13-3.21(2H, m), 3.94(2H, q, J=7.1Hz), 4.04(2H, t, J=5.9Hz), 4.89(2H, d, J=5.6Hz), 6.84(1H, d, J=7.3Hz), 6.97-7.00(2H, m), 7.26(1H, dd, J=7.9Hz, 8.3Hz), 7.55(1H, s), 8.26(1H, s), 8.80(1H, s), 10.65-10.68(1H, m), 10.88(1H, br), 12.03(1H, s).

実施例26

8 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - オン・2 塩酸塩 (化合物26)

参考例34で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24(3H, t, J=7.4Hz), 2.09-2.20(2H, m), 2.75(3H, s), 2.76(3H, s), 3.12-3.25(2H, m), 3.93(2H, q, J=7.4Hz), 4.04(2H, t, J=6.2Hz), 4.85(2H, d, J=5.4Hz), 6.91(2H, d, J=8.4Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, s), 8.21(1H, s), 8.79(1H, s), 10.58-10.63(1H, m), 10.89(1H, br), 12.01(1H, s).

実施例27

3 - エチル - 8 - [2 - (4 - モルホリノブトキシ) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - オン・2 塩酸塩 (化合物27)

参考例38で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.77-1.94(4H, m), 2.95-3.20(6H, m), 3.80-4.00(6H, m), 4.07(2H, t, J=5.7Hz), 4.93(2H, d, J=5.4Hz), 6.89(1H, dd, J=7.4Hz, 7.4Hz), 7.02(1H, d, J=8.4Hz), 7.19(1H, d, J=7.4Hz), 7.27(1H, dd, J=7.4Hz, 8.4Hz), 7.49(1H, s), 8.21(1H, s), 8.82(1H, s).

10.28(1H, br), 11.14(1H, br), 11.98(1H, s).

実施例28

3-エチル-8-[2-(4-ピペリジノブトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物28)

参考例39で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-2.00(10H, m), 2.75-2.90(2H, m), 2.95-3.10(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.95(2H, q, J=7.2Hz), 4.07(2H, t, J=5.7Hz), 4.93(2H, d, J=5.4Hz), 6.89(1H, dd, J=7.4Hz, 7.4Hz), 7.02(1H, d, J=8.4Hz), 7.19(1H, d, J=7.4Hz), 7.27(1H, dd, J=7.4Hz, 8.4Hz), 8.23(1H, s), 8.82(1H, s), 10.30-10.50(2H, m), 12.00(1H, s), 14.85(1H, s).

実施例29

3-エチル-8-[2-(2-モルホリノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩

参考例28で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.32(3H, t, J=6.9Hz), 3.45-3.70(6H, m), 3.85-4.00(4H, m), 4.25-4.55(4H, m), 4.94(2H, br), 6.85-7.10(2H, m), 7.15-7.40(2H, m), 7.70(1H, s), 8.48(1H, s), 8.85(1H, s), 10.61(1H, s), 11.50-11.80(1H, br), 13.74(1H, s).

実施例30

3-エチル-8-[2-(2-ピペリジノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物30)

参考例29で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.60-2.05(6H, m), 2.92-3.12(2H, m), 3.30-3.60(4H, m), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 4.45-4.57(2H, m), 4.93(2H, d, J=4.6Hz), 6.89-7.00(1H, m), 7.07(1H, d, J=7.9Hz), 7.20-7.35(2H, m), 7.78(1H, s), 8.52(1H, s), 8.86(1H, s), 10.74(1H, br), 11.03(1H, br), 13.78(1H, s).

実施例31

8 - { 2 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル
- 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸
塩 (化合物31)

参考例30で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26-1.33(9H, m), 3.20-3.40(4H, m), 3.50-3.60
(2H, m), 4.36(2H, q, J=5.9Hz), 4.45-4.50(2H, m), 4.94(2H, d, J=5.4Hz),
6.92-6.98(1H, m), 7.09(1H, d, J=7.9Hz), 7.29-7.34(2H, m), 7.74(1H, s),
8.50(1H, s), 8.85(1H, s), 10.68(1H, br), 10.81(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例32

3 - エチル - 8 - { 2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ]
ベンジルアミノ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2
- チオン・3 塩酸塩 (化合物32)

参考例31で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 2.85(3H, s), 3.40-4.00(10
H, m), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 4.50(2H, s), 4.97(2H, d, J=4.5Hz), 6.96(1H,
dd, J=7.4Hz, 7.9Hz), 7.07(1H, d, J=7.9Hz), 7.27-7.34(2H, m), 7.74(1H, s),
8.49(1H, s), 8.92(1H, s), 10.62(1H, br), 13.75(1H, s).

実施例33

8 - { 2 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチ
ル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩
酸塩 (化合物33)

参考例35で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 2.15-2.24(2H, m), 2.75(3H,
s), 2.77(3H, s), 3.20-3.35(2H, m), 4.13(2H, t, J=5.9Hz), 4.35(2H, q, J=
7.1Hz), 4.92(2H, d, J=5.3Hz), 6.91(1H, dd, J=7.3Hz, 7.6Hz), 7.04(1H, d,
J=7.9Hz), 7.23-7.30(2H, m), 7.75(1H, s), 8.47(1H, s), 8.87(1H, s), 10.58
(1H, br), 10.77(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例34

3-エチル-8-[2-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物34)

参考例37で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.31(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.20-2.30(2H, m), 2.95-3.20(2H, m), 3.30-3.50(4H, m), 3.80-4.00(4H, m), 4.14(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.93(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.91(1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$, 7.4Hz), 7.05(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.22-7.31(2H, m), 7.75(1H, s), 8.47(1H, s), 8.86(1H, s), 10.57(1H, br), 11.43(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例35

3-エチル-8-[2-[1-(モルホリノメチル)エトキシ]ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物35)

参考例42で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.21(3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.30(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.39-3.60(6H, m), 3.85-4.00(4H, m), 4.34(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.80-5.00(2H, m), 5.31-5.33(1H, m), 6.95(1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$, 7.4Hz), 7.21(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.25-7.36(2H, m), 7.78(1H, s), 8.52(1H, s), 8.85(1H, s), 10.67(1H, s), 11.60(1H, br), 13.77(1H, s).

実施例36

3-エチル-8-[2-(4-モルホリノブトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物36)

参考例38で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.31(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.72-1.92(4H, m), 2.95-3.20(6H, m), 3.80-4.00(4H, m), 4.07(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.36(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.94(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.04(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=6.9\text{Hz}$, 7.4Hz), 7.75(1H, s), 8.44(1H,

s), 8.87(1H, s), 10.51(1H, br), 11.24(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例37

3-エチル-8-[2-(4-ピペリジノブトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物37)

参考例39で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.95(10H, m), 2.75-2.90(2H, m), 2.95-3.10(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 4.06(2H, t, J=5.7Hz), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 4.94(2H, d, J=5.4Hz), 6.89(1H, dd, J=7.4Hz, 7.9Hz), 7.03(1H, d, J=7.9Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.76(1H, s), 8.46(1H, s), 8.88(1H, s), 10.44-10.54(2H, m), 13.76(1H, s).

実施例38

3-エチル-8-[3-(2-モルホリノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン(化合物38)

参考例44で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.29(3H, t, J=6.9Hz), 2.40-2.43(4H, m), 2.63(2H, t, J=5.7Hz), 3.51-3.55(4H, m), 4.03(2H, t, J=5.7Hz), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 4.75(2H, d, J=5.4Hz), 6.81(1H, d, J=7.9Hz), 6.91-6.94(2H, m), 7.21(1H, dd, J=7.9Hz, 8.4Hz), 7.64(1H, s), 8.08(1H, s), 8.38(1H, s), 8.79-8.83(1H, m), 13.25(1H, s).

実施例39

3-エチル-8-[3-(2-ピペリジノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン(化合物39)

参考例45で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.40(2H, m), 1.40-1.50(4H, m), 2.33-2.38(4H, m), 2.58(2H, t, J=5.9Hz), 4.00(2H, t, J=5.9Hz), 4.35(2H, q, J=7.2Hz), 4.75(2H, d, J=5.4Hz), 6.80(1H, dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 6.90(1H, s), 6.92(1H, dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 7.21(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.63(1H, s), 8.08(1H, s), 8.38(1H, s), 8.78-8.83(1H, m).

実施例40

8 - { 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン (化合物 40)

参考例46で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93(6H, t, J=6.9Hz), 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 2.50(4H, q, J=6.9Hz), 2.71(2H, t, J=6.2Hz), 3.96(2H, t, J=6.2Hz), 4.33(2H, q, J=7.2Hz), 4.75(2H, d, J=5.9Hz), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 6.91-6.93(2H, m), 7.20(1H, dd, J=7.9Hz, 8.4Hz), 7.49(1H, s), 8.03(1H, s), 8.34(1H, s), 8.65-8.70(1H, m).

実施例41

8 - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物41)

参考例33で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 2.12-2.19(2H, m), 2.74(3H, s), 2.76(3H, s), 3.17-3.25(2H, m), 4.04(2H, t, J=5.9Hz), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 4.92(2H, d, J=5.6Hz), 6.87(1H, d, J=7.7Hz), 6.90-7.01(2H, m), 7.27(1H, dd, J=7.9Hz, 8.3Hz), 7.79(1H, s), 8.46(1H, s), 8.85(1H, s), 10.84-10.88(2H, m), 13.77(1H, s).

実施例42

3 - エチル - 8 - [4 - (2 - モルホリノエトキシ) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物42)

参考例48で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=6.9Hz), 3.30-3.60(6H, m), 3.75-4.05(4H, m), 4.28-4.49(4H, m), 4.89(2H, d, J=4.6Hz), 6.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.39(2H, d, J=8.3Hz), 7.72(1H, s), 8.38(1H, s), 8.86(1H, s), 10.68-10.73(1H, br), 13.70(1H, br).

実施例43

8 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物43)

参考例34で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30(3H, t, J=7.2Hz), 2.11-2.20(2H, m), 2.75(3H, s), 2.76(3H, s), 3.12-3.25(2H, m), 4.04(2H, t, J=5.9Hz), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 4.88(2H, d, J=5.4Hz), 6.92(2H, d, J=8.7Hz), 7.36(2H, d, J=8.7Hz), 7.76(1H, s), 8.40(1H, s), 8.85(1H, s), 10.70-10.83(2H, m), 13.75(1H, s).

実施例44

3 - エチル - 8 - [2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イルメチル) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・3 塩酸塩 (化合物44)

参考例49で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32(3H, t, J=6.9Hz), 3.34-3.62(6H, m), 3.80-3.90(2H, m), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.67(2H, s), 5.19(2H, d, J=5.0Hz), 6.87(1H, dd, J=6.9Hz, 7.3Hz), 6.95-7.03(2H, m), 7.20-7.30(2H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.73(1H, s), 7.80-7.82(1H, m), 8.46(1H, s), 8.91(1H, s), 10.87(1H, br), 11.14(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例45

8 - { 2 - [4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・3 塩酸塩 (化合物45)

参考例50で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 3.30-3.60(8H, m), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.69(2H, s), 5.19(2H, d, J=5.0Hz), 7.11(1H, dd, J=7.6Hz, 7.9Hz), 7.19(1H, d, J=7.6Hz), 7.30-7.53(5H, m), 7.72(1H, s), 7.83(1H, br), 8.45(1H, s), 8.90(1H, s), 10.82(1H, br), 11.10(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例46

3-エチル-8-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物46)

参考例51で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 3.22-3.30(2H, m), 3.35-3.57(6H, m), 3.80(3H, s), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 4.67(2H, s), 5.20(2H, d, J=5.3Hz), 6.88-7.05(4H, m), 7.38-7.48(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.76(1H, s), 7.81-7.84(1H, m), 8.47(1H, s), 8.90(1H, s), 10.89(1H, br), 11.11(1H, br), 13.77(1H, s).

実施例47

3-エチル-8-{2-[(1-ピロリジニル)メチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物47)

参考例52で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 1.90-2.15(4H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.35-3.50(2H, m), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 4.66(2H, s), 5.14(2H, d, J=5.3Hz), 7.35-7.43(2H, m), 7.52-7.55(1H, m), 7.72-7.79(2H, m), 8.48(1H, s), 8.89(1H, s), 10.90(1H, br), 11.11(1H, br), 13.77(1H, s).

実施例48

3-エチル-8-[2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物48)

参考例53で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.25-1.35(6H, m), 3.40-3.70(12H, m), 3.45(2H, q, J=6.9Hz), 5.15(2H, d, J=4.6Hz), 7.35-7.45(2H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.60-7.70(1H, m), 7.74(1H, s), 8.44(1H, s), 8.96(1H, s), 10.78(1H, br), 13.77(1H, s).

実施例49

8 - { 2 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノメチル] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物49)

参考例54で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 3.37-3.50(4H, m), 3.85-3.95(4H, m), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.78(2H, s), 5.08(2H, d, J=4.6Hz), 7.40-7.45(2H, m), 7.50-7.53(1H, m), 7.72-7.79(2H, m), 8.43(1H, s), 8.88(1H, s), 9.84(1H, br), 10.79(1H, s), 13.76(1H, s).

実施例50

3 - エチル - 8 - [2 - (4 - メチルヘキサヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ジアゼピン - 1 - イルメチル) ベンジルアミノ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・3 塩酸塩 (化合物50)

参考例55で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 2.26-2.41(2H, m), 2.83(3H, s), 3.47-3.66(4H, m), 3.70-4.05(4H, m), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.68(2H, br), 5.13(2H, s), 7.36-7.44(2H, m), 7.47-7.54(1H, m), 7.73(1H, s), 7.83(1H, br), 8.46(1H, s), 8.96(1H, s), 10.86(1H, br), 11.40-11.90(1H, br).

実施例51

3 - エチル - 8 - [2 - (ヘキサヒドロアゼピノメチル) ベンジルアミノ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物51)

参考例56で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.80(4H, m), 1.90-1.94(4H, m), 3.20-3.30(4H, m), 4.35(2H, q, J=7.3Hz), 4.57(2H, d, J=5.3Hz), 5.09(2H, d, J=6.3Hz), 7.38-7.54(2H, m), 7.77(1H, s), 7.82-7.86(1H, m), 8.47(1H, s), 8.89(1H, s), 10.78(1H, br), 10.92(1H, s), 13.79(1H, s).

実施例52

8 - { 2 - [(1 - ブチルアミノ) メチル] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2 ,

3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物52)

参考例57で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.05-1.45(5H, m), 1.70-1.74(2H, m), 3.04(2H, s), 4.31-4.37(4H, m), 5.08(2H, d, J=4.6Hz), 7.37-7.41(2H, m), 7.42-7.52(1H, m), 7.64-7.67(1H, m), 7.74(1H, s), 8.46(1H, s), 8.88(1H, s), 9.36(2H, s), 10.74(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例53

3-エチル-8-[2-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン(化合物53)

参考例55で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.31(3H, t, J=6.9Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.46(3H, s), 2.72-2.85(8H, m), 3.78(2H, s), 3.98(2H, q, J=6.9Hz), 4.97(2H, d, J=4.6Hz), 7.22-7.27(2H, m), 7.28-7.37(2H, m), 7.40(1H, s), 7.87(1H, s), 8.37(1H, s), 8.52(1H, s).

実施例54

8-[4-[(ジエチルアミノ)メチル]ベンジルアミノ]-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン(化合物54)

参考例58で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.17-1.32(9H, m), 3.05-3.20(4H, m), 4.29(2H, s), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.87(2H, d, J=5.3Hz), 7.47(4H, br), 7.63(1H, s), 8.13(1H, s), 8.49(1H, s), 9.27(1H, br), 13.37(1H, s).

実施例55

8-[4-[(ジエチルアミノ)メチル]ベンジルアミノ]-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン(化合物55)

参考例58で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.17-1.29(9H, m), 3.03-3.17(4H, m), 3.94(2H, q, J=7.3Hz), 4.29(2H, s), 4.87(2H, d, J=5.0Hz), 7.35(1H, s), 7.42-7.65(4H,

m), 7.91(1H, s), 8.49(1H, s), 8.82(1H, br), 9.20(1H, t, J=5.0Hz).

実施例56

3-エチル-8-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン(化合物56)

参考例21で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 2.77(3H, br), 3.30-3.70(10H, m), 3.92(2H, q, J=7.1Hz), 4.76(2H, d, J=5.3Hz), 7.23(2H, d, J=7.9Hz), 7.34(1H, s), 7.31(2H, d, J=7.9Hz), 7.82(1H, s), 8.32(1H, s), 8.60(1H, t, J=5.3Hz).

実施例57

3-エチル-8-[2-(3-ピペリジノプロポキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物57)

参考例60で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.32(3H, t, J=6.8Hz), 1.65-1.85(6H, m), 2.21-2.25(2H, m), 2.75-2.85(2H, m), 3.20-3.30(4H, m), 4.13-4.19(2H, m), 4.37(2H, q, J=6.8Hz), 4.93(2H, d, J=5.3Hz), 6.91(1H, dd, J=6.6Hz, 8.2Hz), 7.03(1H, d, J=8.6Hz), 7.20-7.31(2H, m), 7.65(1H, s), 8.27(1H, s), 8.42(1H, s), 8.86(1H, s), 10.41(1H, br).

実施例58

8-[2-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]ベンジルアミノ]-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物58)

参考例62で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.21(6H, t, J=7.3Hz), 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.15(2H, m), 3.06-3.22(6H, m), 4.15(2H, t, J=5.8Hz), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.93(2H, d, J=5.3Hz), 6.92(1H, dd, J=6.9Hz, 7.6Hz), 7.04(1H, d, J=7.9Hz), 7.23-7.32(2H, m), 7.73(1H, s), 8.45(1H, s), 8.89(1H, s), 10.52

(1H, br), 10.60(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例59

3-エチル-8-[2-(3-ピペリジノプロポキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物59)

参考例60で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.69-1.85(6H, m), 2.24-2.28(2H, m), 2.77-2.85(2H, m), 3.17-3.20(2H, m), 3.33-3.43(2H, m), 3.95(2H, q, J=7.1Hz), 4.12(2H, t, J=5.6Hz), 4.91(2H, d, J=5.0Hz), 6.90(1H, dd, J=6.9Hz, 7.6Hz), 7.03(1H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.50(1H, s), 8.25(1H, s), 8.32(1H, s), 10.34(1H, br), 10.50(1H, br), 12.00(1H, s).

実施例60

8-{2-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジルアミノ}-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン(化合物60)

参考例35で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.10(2H, m), 2.52(6H, s), 2.91(2H, t, J=7.4Hz), 3.93(2H, q, J=7.1Hz), 4.12(2H, t, J=6.9Hz), 4.76(2H, d, J=5.0Hz), 6.84(1H, dd, J=7.3Hz, 7.6Hz), 6.97(1H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.22(2H, m), 7.33(1H, s), 7.89(1H, s), 8.30(1H, s), 8.40(1H, t, J=5.0Hz).

実施例61

3-エチル-8-[2-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン(化合物61)

参考例37で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 1.90-2.00(2H, m), 2.27-2.38(4H, m), 2.42-2.50(2H, m), 3.57-3.62(4H, m), 3.96(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, t, J=5.7Hz), 4.78(2H, br), 6.88-6.93(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.10-7.21(2H, m), 7.40(1H, s), 8.23(1H, s), 8.35(1H, s), 8.43(1H, br).

実施例62

8 - { 4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物62)

参考例63で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23-1.33(9H, m), 3.15-3.27(4H, m), 3.40-3.50(2H, m), 4.30-4.43(4H, m), 4.89(2H, d, J=5.3Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, s), 8.41(1H, s), 8.86(1H, s), 10.78-10.80(2H, m), 13.77(1H, s).

実施例63

3 - エチル - 8 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物63)

参考例64で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.63-1.90(6H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.50(4H, m), 4.30-4.45(4H, m), 4.88(2H, d, J=5.0Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.6Hz), 7.77(1H, s), 8.41(1H, s), 8.86(1H, s), 10.79(1H, br), 10.91(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例64

3 - エチル - 8 - { 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジルアミノ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・3 塩酸塩 (化合物64)

参考例65で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 2.83(3H, s), 3.30-3.65(10H, m), 4.30-4.40(4H, m), 4.89(2H, d, J=5.3Hz), 6.99(2H, d, J=8.6Hz), 7.399(2H, d, J=8.6Hz), 7.75(1H, s), 8.40(1H, s), 8.86(1H, s), 10.77(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例65

3 - エチル - 8 - { 4 - [2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] }

ベンジルアミノ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩 (化合物65)

参考例66で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 3.16-3.76(12H, m), 4.33-4.37(4H, m), 4.89(2H, d, J=5.3Hz), 6.99(2H, d, J=8.7 Hz), 7.38(2H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, s), 8.38(1H, s), 8.87(1H, s), 10.73(1H, t, J=5.3Hz), 13.77(1H, s).

実施例66

3-エチル-8-{4-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]ベンジルアミノ}-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩 (化合物66)

参考例67で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 3.24-3.99(14H, m), 4.30-4.38(4H, m), 4.88(2H, d, J=5.6Hz), 6.99(2H, d, J=8.9Hz), 7.39(2H, d, J=8.9Hz), 7.77(1H, s), 8.42(1H, s), 8.86(1H, s), 10.81(1H, t, J=5.6Hz), 13.79(1H, s).

実施例67

3-エチル-8-{4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]ベンジルアミノ}-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩 (化合物67)

参考例68で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 1.88-2.02(4H, m), 3.06-3.10(2H, m), 3.42-3.50(4H, m), 4.33-4.35(4H, m), 4.88(2H, d, J=5.3Hz), 6.99(2H, d, J=8.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, s), 8.42(1H, s), 8.86(1H, s), 10.81(1H, br), 11.12(1H, br), 13.79(1H, s).

実施例68

8-{4-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]ベンジルアミノ}-3-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン (化合物68)

参考例70で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16-1.35(9H, m), 2.13-2.15(2H, m), 3.10-3.25(6H, m), 4.04(2H, t, J=5.9Hz), 4.34(2H, q, J=7.0Hz), 4.76(2H, t, J=5.6Hz), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.32(2H, d, J=8.6Hz), 7.66(1H, s), 8.17(1H, s), 8.54(1H, s), 9.44(1H, br), 10.33(1H, br).

実施例69

8 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) ブトキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン (化合物 69)

参考例72で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16-1.30(9H, m), 1.70-1.80(4H, m), 3.01-3.22(6H, m), 3.96(2H, t, J=5.4Hz), 4.33(2H, q, J=6.9Hz), 4.70(2H, t, J=5.3Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.61(1H, s), 8.09(1H, s), 8.39(1H, s), 8.92(1H, br), 13.50(1H, br).

実施例70

8 - { 4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - オン (化合物69)

参考例63で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00-1.10(6H, m), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 2.65-2.80(4H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, br), 4.70(2H, t, J=5.3Hz), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, s), 7.81(1H, s), 8.33(1H, s), 8.54(1H, t, J=5.3Hz).

実施例71

3 - エチル - 8 - [2 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イルメチル) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物71)

参考例73で得られる 7 - エチルアミノ - 6 - ニトロ - 4 - [2 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イルメチル) ベンジルアミノ] キナゾリン (3.80 g, 9.09mmol) をエタノール (100ml) に懸濁させて 80℃ で加熱攪拌し、これに、

還元鉄(1.9g, 34.0mmol)及び水(3ml)を加え、さらに無水塩化第二鉄(触媒量)を添加し、同温度で1.5時間攪拌した。反応終了後、濾過助剤(セライト)を用いて不溶物を濾別した。得られた濾液にトリエチルアミン(8.00ml, 57.6mmol)及び二硫化炭素(30.0ml, 499mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。二硫化炭素(10.0ml, 166mmol)を加え、室温でさらに一晩攪拌した。反応終了後、溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100で溶出)で精製することにより、遊離塩基(1.49g)を得た。得られた遊離塩基を、氷冷下でメタノールに懸濁させ、これに、過剰量の4N塩酸/酢酸エチルを加えた。該溶液を濃縮後、エタノール/エーテルで結晶化させ、乾燥させることにより、標記化合物(1.17g, 26%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 2.25-2.50(2H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.74-3.78(2H, m), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 4.65(2H, s), 5.12(2H, d, J=4.6Hz), 5.75(1H, d, J=9.9Hz), 5.96(1H, d, J=9.9Hz), 7.37-7.45(2H, m), 7.53-7.56(1H, m), 7.76-7.79(2H, m), 8.48(1H, s), 8.88(1H, s), 10.60-10.90(2H, m), 13.76(1H, s).

実施例72

3-エチル-8-{2-[4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物72)

参考例74で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.32(3H, t, J=7.1Hz), 3.38-3.87(14H, m), 3.90-4.31(2H, m), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.40-4.70(2H, m), 5.16(2H, d, J=5.0Hz), 7.37-7.39(2H, m), 7.52-7.55(1H, m), 7.72-7.76(2H, m), 8.45(1H, s), 8.95(1H, s), 10.82(1H, br), 13.72(1H, s).

実施例73

3-エチル-8-{2-[4-[(イソプロピルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物73)

参考例75で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.11(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.31(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.25-3.73(10H, m), 3.75-4.00(2H, m), 4.35(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.36-4.52(1H, m), 5.15(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.37-7.42(3H, m), 7.42-7.51(1H, m), 7.68-7.75(1H, m), 7.76(1H, s), 8.47(1H, s), 8.52-8.55(1H, m), 10.86(1H, br), 13.75(1H, s).

実施例74

3-エチル-8-{2-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・3塩酸塩(化合物74)

参考例76で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.28-3.91(10H, m), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.45-4.61(2H, m), 5.15(2H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.06(2H, s), 6.93(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.11-7.14(1H, m), 7.33-7.42(3H, m), 7.51-7.53(1H, m), 7.71-7.74(1H, m), 7.75(1H, s), 8.45(1H, s), 8.94(1H, s), 10.81(1H, s), 13.73(1H, s).

実施例75

3-エチル-8-{2-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物75)

参考例77で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.21(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.31(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.07-2.25(4H, m), 3.22-3.35(2H, m), 3.37-3.65(3H, m), 4.11(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 5.14(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.35-7.44(2H, m), 7.51-7.57(1H, m), 7.74-7.88(2H, m), 8.46(1H, s), 8.89(1H, s), 10.88(1H, br), 13.75(1H, s).

実施例76

3-エチル-8-{2-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物76)

参考例77で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.28(6H, m), 2.07-2.30(4H, m), 3.07-3.25(2H, m), 3.38-3.50(3H, m), 3.94(2H, q, J=7.3Hz), 4.10(2H, q, J=7.3Hz), 4.55(2H, s), 5.10(2H, d, J=5.0Hz), 7.38-7.43(2H, m), 7.51-7.55(2H, m), 7.73-7.77(2H, m), 8.27(1H, s), 8.84(1H, s), 10.74(1H, s), 12.01(1H, s).

実施例77

3-エチル-8-{2-[4-(2-ピリジル)ピペリジン-1-イルメチル]ベンジルアミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・3塩酸塩(化合物77)

参考例16で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 3.44-3.70(4H, m), 3.75-3.98(4H, m), 4.52-4.75(4H, m), 5.14(2H, d, J=5.0Hz), 7.00(1H, dd, J=6.4Hz, 6.4Hz), 7.36-7.44(3H, m), 7.48-7.58(2H, m), 7.86(1H, d, J=6.4Hz), 7.99(1H, dd, J=7.4Hz, 8.9Hz), 8.13(1H, d, J=7.4Hz), 8.29(1H, s), 8.93(1H, s), 10.81(1H, br), 11.77(1H, br), 11.99(1H, s).

実施例78

8-{2-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]ベンジルアミノ}-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物78)

参考例62で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21-1.31(9H, m), 2.18-2.23(2H, m), 3.08-3.38(6H, m), 3.95(2H, q, J=6.9Hz), 4.16(2H, t, J=5.8Hz), 4.91(2H, d, J=5.3Hz), 6.90(1H, dd, J=7.3Hz, 7.3Hz), 7.03(1H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.29(2H, m), 7.54(1H, s), 8.28(1H, s), 8.83(1H, s), 10.39(1H, br), 10.80(1H, br), 12.00(1H, s).

実施例79

3-エチル-8-[3-(3-モルホリノプロポキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物79)

参考例79で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.23(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.10-2.20(2H, m), 2.97-3.16(2H, m), 3.20-3.28(2H, m), 3.38-3.41(2H, m), 3.73-3.99(6H, m), 4.28(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.85(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.78-6.83(1H, m), 6.91-6.93(2H, m), 7.20(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 8.2Hz), 7.67(1H, s), 8.35(1H, s), 8.80(1H, s), 10.73(1H, br), 11.31(1H, br), 13.71(1H, s).

実施例80

8 - { 3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化合物80)

参考例81で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.21-1.34(9H, m), 2.09-2.19(2H, m), 3.07-3.20(6H, m), 4.06(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.93(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.01(1H, s), 7.27(1H, dd, $J=6.9\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.75(1H, s), 8.42(1H, s), 8.86(1H, s), 10.62(1H, br), 10.77(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例81

3 - エチル - 8 - [3 - (3 - モルホリノプロポキシ) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - オン・2 塩酸塩 (化合物81)

参考例79で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.23(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.17-2.24(2H, m), 3.05-3.13(2H, m), 3.24-3.42(2H, m), 3.47-3.51(2H, m), 3.88-4.07(8H, m), 4.91(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98(1H, s), 6.99(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.48(1H, s), 8.19(1H, s), 8.83(1H, s), 10.55(1H, br), 11.17(1H, br), 12.02(1H, br).

実施例82

3 - エチル - 8 - [4 - (3 - モルホリノプロポキシ) ベンジルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化

化合物82)

参考例83で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 2.10-2.24(2H, m), 2.80-3.25(6H, m), 3.78-4.00(4H, m), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 4.88(2H, d, J=5.6Hz), 6.93(2H, d, J=8.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, s), 8.37(1H, s), 8.86(1H, s), 10.70(1H, s), 11.40(1H, s), 13.76(1H, br).

実施例83

3-エチル-8-[4-(4-モルホリノブトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物83)

参考例85で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 1.72-1.89(4H, m), 2.96-3.19(6H, m), 3.75-4.00(6H, m), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 4.88(2H, d, J=5.3Hz), 6.92(2H, d, J=8.6Hz), 7.35(2H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, s), 8.38(1H, s), 8.87(1H, s), 10.79(1H, s), 11.14(1H, s), 13.77(1H, s).

実施例84

8-[4-[4-(ジエチルアミノ)ブトキシ]ベンジルアミノ]-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-チオン・2塩酸塩(化合物84)

参考例87で得られる化合物から合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15-1.32(9H, m), 1.65-1.90(4H, m), 2.98-3.15(6H, m), 3.97(2H, t, J=6.3Hz), 4.35(2H, q, J=7.3Hz), 4.87(2H, d, J=5.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, s), 8.41(1H, s), 8.85(1H, s), 10.48(1H, s), 10.75(1H, br), 13.76(1H, s).

実施例85

3-エチル-8-[2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・3塩酸塩(化合物85)

参考例53で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 1.26-1.35(6H, m), 3.19-3.30(2H, br), 3.40-4.05 (12H, m), 5.13(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.37-7.43(2H, m), 7.50-7.56(2H, m), 7.75 (1H, s), 8.25(1H, s), 8.90(1H, s), 10.65(1H, s), 11.99(1H, s).

実施例86

3-エチル-8-[3-(2-モルホリノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン(化合物86)

参考例44で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 1.27(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.41-2.50(4H, m), 2.65(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.53-3.57(4H, m), 3.92(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.03(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.74(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.90(1H, s), 6.92(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.32(1H, s), 7.82(1H, s), 8.32(1H, s), 8.52(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 11.37(1H, s).

実施例87

3-エチル-8-[3-(2-ピペリジノエトキシ)ベンジルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物87)

参考例45で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 1.29(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-2.00(6H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.20-3.50(4H, m), 3.94(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.41-4.45(2H, m), 4.91(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01-7.06(2H, m), 7.28(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.54(1H, s), 8.25(1H, s), 8.80(1H, s), 10.65(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 12.00(1H, s).

実施例88

8-{3-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]ベンジルアミノ}-3-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-2-オン・2塩酸塩(化合物88)

参考例81で得られる化合物から合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 1.19-1.31(9H, m), 2.09-2.20(2H, m), 3.07-3.20

(6H, m), 3.94(2H, q, J=7.4Hz), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 4.90(2H, d, J=5.9Hz), 6.87(1H, d, J=6.9Hz), 6.98(1H, d, J=6.4Hz), 6.99(1H, s), 7.26(1H, dd, J=6.4Hz, 6.9Hz), 7.52(1H, s), 8.22(1H, s), 8.80(1H, s), 10.56-10.65(2H, m), 12.00(1H, s).

実施例89

8 - { 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] ベンジルアミノ } - 3 - エチル - 2 ,
3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[4,5-g] キナゾリン - 2 - チオン・2 塩酸塩 (化
合物89)

参考例88で得られる化合物から合成した。

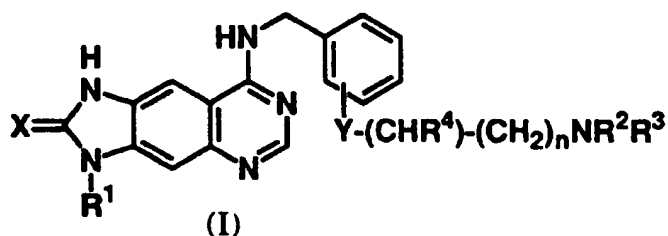
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.32(3H, t, J=6.9Hz), 2.85(3H, s), 2.86(3H, s),
4.36(2H, q, J=6.9Hz), 4.60(2H, s), 5.13(2H, d, J=5.4Hz), 7.35-7.44(2H,
m), 7.52-7.56(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 7.79(1H, s), 8.47(1H, s), 8.88
(1H, s), 10.77(1H, br), 10.87(1H, br), 13.73(1H, s).

産業上の利用可能性

本発明によれば、強力かつ選択的なcGMP特異的PDE 阻害作用を有し、血栓症、
狭心症、高血圧、心不全、動脈硬化等の心血管病、喘息等の治療または緩和に
有用なイミダゾキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供する
ことができる。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表し、 R^2 及び R^3 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表すか、 R^2 と R^3 が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R^4 は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、XはOまたはSを表し、Yは単結合またはOを表し、nは0, 1, 2または3を表す) で表されるイミダゾキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

2. R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキルを表す請求の範囲1記載のイミダゾキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

3. R^2 及び R^3 が一緒になってNを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表す請求の範囲1または2記載のイミダゾキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

4. 請求の範囲1～3記載のイミダゾキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩からなる医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTERInt. Cl⁶ C07D487/04, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D487/04, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 95/06648, A (Kyowa Hakko Co., Ltd.), March 9, 1995 (09. 03. 95) Claim & EP, 668280, A	1 - 4
A	JP, 7-53556, A (Zeneka Ltd.), February 28, 1995 (28. 02. 95) & EP, 635507, A	1 - 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 22, 1996 (22. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

June 4, 1996 (04. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D487/04, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D487/04, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 95/06648, A, (協和醗酵工業株式会社) 9. 3月. 1995 (09. 03. 95) 特許請求の範囲 & EP, 668280, A	1-4
A	JP, 7-53556, A, (ゼネカ リミテッド) 28. 2月. 1995 (28. 02. 95) & EP, 635507, A	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 05. 96

国際調査報告の発送日

04.06.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区麹町三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加河 美香

4C

9271

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.